MARIN GH. VOICULESCU

BOLI INFECȚIOASE

VOL. I

EDITURA MEDICALĂ

616.9

Prof. dr. doc.

MARIN GH. VOICULESCU

Medic Emerit
Membru corespondent al Academiei R. S. România
Membru al Academiei de Ştiinţe Medicale

BOLI INFECŢIOASE

Volumul I

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Habent sua fata libelli

„Au și cărțile soarta lor", spune un vechi adagio latin. Pentru cărțile științifice, care trebuie să oglindească progresul științific neîncetat, sarcina este și mai dificilă și nu poate fi rezolvată decît printr-o succesiune de revizuiri la intervale de cîțiva ani. În domeniul cărții de boli infecțioase, această necesitate de revedere și întregire a conținutului se resimte cel mai mult. Astfel, numai în cîțiva ani, s-au identificat noi boli infecțioase, dintre care citãm: sindromul de imunodeficiență dobîndită, boala Lyme, hepatita delta, campylobacterioza, babesioza, legioneloza, boala Kawasaki; altele au ieșit din anonimatul lor, ca: sindromul șocului toxic, criptosporidioza, sindromul Reye etc. În același timp, au căpătat o importanță tot mai mare infecțiile survenite pe organisme cu imunitate compromisă.

Progresele terapeutice, exprimate atît prin noile antibiotice apărute, cît și prin noi medicații biologice, imunologice—specifice și nespecifice, au modificat capitolul terapiei și prognosticul unor boli, așa cum alte schimbări au adus progrese de diagnostic și de profilaxie. O carte despre boli infecțioase trebuie să reflecteze astfel patologia infecțioasă actuală, precum și tendințele acesteia în viitor.

În același scop, a devenit tot mai evident că, în acest domeniu de cunoștințe, nu ne putem rezuma în mod strict la patologia infecțioasă de pe teritoriul unei țări, deoarece bolile infecțioase epidemice nu respectă frontiere. Nu există undeva pe planetă o boală infecțioasă, care să nu poată fi propagată. Circulația actuală internațională imensă de oameni ne reamintește că globul pământesc tinde, în mod firesc, către o epidemiologie tot mai unitară. În acest scop, au fost menționate în această carte unele boli infecțioase de tip tropical cu posibilități de propagare.

Pentru unele boli infecțioase dispărute (ca variola) sau în declin (ca difteria), s-au menținut totuși capitolele respective, atît timp cît agenții infecțioși respectivi sau focarele epidemice

Scanned with OKEN Scanner

mai persistă pe planetă. Oricînd, poate fi necesar ca noile generaţii de medici să fie obligate de a recunoaşte, trata sau preveni astfel de boli, care pot să reapară, ca „vechi molime în timpuri moderne". De aceea, experienţa preţioasă, clinică şi epidemiologică a trecutului, merită să-şi păstreze locul într-o carte ca aceasta, alături de noile achiziţii ştiinţifice.

În ceea ce priveşte ordinea în prezentarea bolilor, pe capitole, am menţinut criteriul porţii de intrare principale a infecţiei, care mi s-a părut cel mai potrivit, atît pentru clinician, cît şi pentru epidemiolog, în comparaţie cu alte criterii (afectarea organică predominantă, criteriul etiologic sau cel alfabetic).

*

Cartea de faţă, aşa cum a fost concepută, este în primul rînd o carte a specialistului de boli infecţioase, clinician sau epidemiolog, dar tot atît de utilă oricărui alt specialist, de la pediatru pînă la medicul de medicină generală, în frecventele lor întîlniri din practică cu bolile infecţioase. Aşa cum se arată într-o sinteză panoramică (cap. 1) bolile infecţioase fac parte din viaţa cotidiană a omului, care nu se poate desfăşura într-un mediu exterior steril de germeni. Riscul infecţiei rămîne permanent şi profilaxia infecţiilor constituie una din sarcinile perene ale fiecărui medic.

În acest scop, am căutat ca această carte, înnoită „la zi", să poată servi tuturor medicilor, în lupta lor împotriva bolilor infecţioase, care pot fi tot mai eficient controlate, pe măsură ce vor fi mai bine cunoscute.

Decembrie 1987 AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-39-0001-X
ISBN 973-39-0002-8

CUPRINSUL

VOLUMUL 1

Partea I

PROBLEME GENERALE ALE BOLILOR INFECȚIOASE

1. Bolile infecțioase în prezent și în perspectivă 11
2. Agenții infecțioși 34
3. Apărarea față de infecții . . . 52
4. Manifestări ale infecției. Patogenia bolilor infecțioase . . . 67
5. Diagnosticul bolilor infecțioase 88
6. Tratamentul general al bolilor infecțioase 103
7. Tratamentul bolilor infecțioase cu produse biologice: seruri imune, imunoglobuline, vaccinuri cu rol terapeutic 112
8. Tratamentul antimicrobian . . 128
9. Tratamentul nespecific: dietetic, patogenic, simptomatic 229
10. Corticosteroizii în terapia bolilor infecțioase 242
11. Șocul septic 253
12. Tratamentul infecțiilor la imunodeprimați 268
13. Epidemiologia și profilaxia bolilor infecțioase. Principii și metode 281
14. Legislația privind bolile transmisibile 292

Partea a II-a

BOLI INFECȚIOASE CU PROFIL POLIETIOLOGIC

15. Infecții nozocomiale 299
16. Angine 311
17. Septicemii 324
18. Endocardite infecțioase . . . 346
19. Epiglotita. Laringita și laringotracheobronșita acută obstructivă 362
20. Pneumonii (privire generală) . 370
21. Pneumonii bacteriene 382
22. Pneumonii virale 391
23. Meningite. Etiologie și clasificare 396
24. Meningite bacteriene acute (purulente) 403
25. Meningite virale 422
26. Encefalite (infecțioase și postinfecțioase) 429
27. Infecții urinare 447
28. Diareea acută infecțioasă (boala diareică acută. Enterocolite acute infecțioase) 458
29. Gastroenterite virale 476
30. Infecții ale plăgilor și arsurilor 481
31. Infecții oculare 487

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a

INFECȚII CU PORȚI DE INTRARE VARIATE

32. Infecții stafilococice 495
33. Infecții pneumococice 511
34. Infecții cu Klebsiella 517
35. Infecții cu Haemophilus influenzae 521
36. Infecții cu piocianic 526
37. Infecții cu Proteus 535
38. Infecții cu Serratia marcescens 540

VOLUMUL 2

Partea a IV-a

BOLI INFECȚIOASE CU POARTĂ DE INTRARE TRACTUL RESPIRATOR

39. Boli streptococice
40. Scarlatina și angina streptococică epidemică
41. Boli produse de streptococi din grupul B
42. Boli poststreptococice și profilaxia lor
43. Rujeola
44. Rubeola
45. Megaleritemul epidemic (erythema infectiosum) și alte febre eruptive
46. Boli virale cu exantem (privire generală)
47. Variola
48. Alte boli cauzate de virusuri pox
49. Herpesul
50. Varicela
51. Zoster (Herpes zoster)
52. Boala citomegalică
53. Infecții respiratorii virale
54. Gripa
55. Guturaiul (rinita acută, răceala)
56. Adenoviroze
57. Infecții paragripale
58. Infecția cu virusul sincițial respirator
59. Oreionul
60. Mononucleoza infecțioasă
61. Limfocitoza infecțioasă
62. Difteria
63. Tusea convulsivă
64. Meningita meningococică (și alte manifestări ale infecției meningococice)
65. Coriomeningita limfocitară
66. Ornitoza (Psittacosis)
67. Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae și infecții cu alte specii de Mycoplasma
68. Pneumonia cu Pneumocystis carinii
69. Legionellosis (legioneloza)

Partea a V-a

BOLI CU POARTĂ DE INTRARE UZUALĂ TRACTUL DIGESTIV

70. Enteroviroze (prezentare sinoptică)
71. Poliomielita
72. Infecții cu virusuri Coxsackie
73. Infecții cu virusuri ECHO
74. Hepatita virală A
75. Hepatita virală B
76. Hepatita virală non A—non B
77. Hepatita virală delta
78. Salmoneloze
79. Febra tifoidă
80. Febrele paratifoide
81. Toxiinfecții alimentare
82. Botulismul
83. Dizenteria bacteriană (Shigellosis)
84. Enterocolita acută cu Escherichia coli
85. Campylobacteriosis

Scanned with OKEN Scanner

86. Holera
87. Amibiaza
88. Trichinoza
89. Giardioza (Lambliasis)
90. Yersinioze
91. Actinomicoza

Partea a VI-a

BOLI CU POARTĂ DE INTRARE DOMINANTĂ TEGUMENTUL ȘI MUCOASELE

92. Erizipelul
93. Antraxul
94. Tetanosul
95. Gangrena gazoasă
96. Infecții cu anaerobi
97. Bruceloza
98. Rabia
99. Pasteureloze
100. Tularemia
101. Pesta
102. Rickettsioze (prezentare generală)
103. Tifosul exantematic
104. Febra de 5 zile
105. Febra butonoasă și alte tifosuri de căpușe
106. Febra Q
107. Babesiosis
108. Boala Lyme (borelioză de căpușe)
109. Febra recurentă
110. Leptospiroze
111. Malaria
112. Leishmaniosis
113. Toxoplasmoza
114. Listerioza
115. Erizipeloidul Rosenbach
116. Boala zgîrîieturii de pisică
117. Febra mușcăturii de șobolan
118. Morva și melioidoza
119. Febra papataci
120. Febrele hemoragice (prezentare generală)
121. Febre hemoragice africane
122. Febra hemoragică cu sindrom renal
123. Febra de Lassa

Partea a VII-a

ALTE BOLI INFECȚIOASE ȘI SINDROAME

124. Boala Kawasaki
125. Sindromul Reye
126. Sindromul șocului toxic
127. Sindromul hemolitic-uremic
128. Infecții cu Chlamydia trachomatis
129. Micoze sistemice
130. Infecția cu virusul imunodeficienței umane (SIDA și alte manifestări)

Scanned with OKEN Scanner

Partea I

PROBLEME GENERALE ALE BOLILOR INFECȚIOASE

Scanned with OKEN Scanner

1

BOLILE INFECȚIOASE ÎN PREZENT ȘI ÎN PERSPECTIVĂ

Progresele considerabile obținute în ultima sută de ani în cunoașterea, terapia și profilaxia bolilor infecțioase se înscriu printre cele mai spectaculoase succese ale medicinii. Aceste rezultate au eliberat omenirea de povara multiseculară a molimelor prin bolile zise „pestilențiale" și au condus la o reducere importantă a morbidității prin unele boli infecțioase.

Progresele obținute au avut la bază cercetările fundamentale efectuate în ultima parte a secolului trecut de către Pasteur, Koch, Babeș și alți bacteriologi, care au precizat originea microbiană a bolilor infecțioase. În domeniul bolilor epidemice, aceste cercetări „au eliberat medicina de empirism și au pus-o pe baze științifice reale" (Tyndall, 1876), constituind baza introducerii în spitale a antisepsiei și asepsiei de către Lister.

Cercetările bacteriologice, începute în 1873 de Koch, au deschis era izolării agenților patogeni ai bolilor infecțioase: bacilul cărbunos (Koch, 1876), Cl. septicum (Pasteur, 1877), gonococul (Neisser, 1879), bacilul tific (Eberth, 1880), stafilococul (Ogston, 1882), colibacilul (Escherich, 1882), bacilul tuberculos (Koch, 1882), vibrionul holeric (Koch, 1883) etc.

Progresul imens realizat de atunci în descoperirea agenților etiologici ai bolilor infecțioase și parazitare nu s-a încheiat încă, la mici intervale, identificîndu-se noi agenți patogeni și entități infecțioase.

PRINCIPALELE PROGRESE OBȚINUTE ÎN ULTIMII ANI

NOI AGENȚI ETIOLOGICI IDENTIFICAȚI

Virusuri. *Retrovirusurile* sînt virusuri ARN cu multiplicare dependentă de *reverstranscriptaza*, o enzimă capabilă să asigure un flux „retur" al informației genetice de la ARN-ADN-ARN-proteină, infirmînd dogma direcției unice ADN-ARN-proteină[17]. Formează familia *Retroviridae*, cu 2 subfamilii: *Oncoviridae*, cuprinzînd virusuri oncogene

Scanned with OKEN Scanner

(virusuri tumorale, oncornavirusuri), *Lentaviridae*, din care face parte *virusul imunodeficienței umane* (HIV), agentul etiologic în SIDA.

Virusul defectiv delta este agentul hepatitei delta. De curînd (1983), s-a elucidat etiologia megaleritemului (boala a V-a) prin identificarea unui *parvovirus* (B 19 parvovirus), concomitent cu o lărgire a cadrului acestei boli, implicată (ca și rubeola) în infecții la gravide, cu un mare risc fetal (hidrops congenital, avort)[3].

S-au identificat agenții virali ai unor febre hemoragice: *virusul Hantaan* (Bunyaviridae), agent al febrei hemoragice cu sindrom renal; *virusul febrei de Lassa* (Arenoviridae), *virusul bolii de Marburg* și *virusul febrei Ebola*, agenți etiologici ai febrelor hemoragice africane.

S-au adăugat date noi cu privire la răspîndirea agenților virali ai bolii diareice: *rotavirusuri*, *calicivirusuri* și *virusul Norwalk* (neclasificat, cu caracter de calicivirusuri).

Bacterii. S-a identificat *Borrelia burgdorferi*, spirochetă care provoacă *boala Lyme* (Erythema chronicum migrans). S-au identificat noi specii în genul *Legionella* (familia *Legionellaceae*), agenți ai unor pneumonii severe *(Legionellosis)*. O poziție nouă, mai importantă, ca agent patogen respirator, a căpătat *Branhamella* (vechea denumire *Neisseria catarrhalis*). S-au identificat specii noi în genul *Campylobacter* (50% din etiologia gastroenteritelor). *Campylobacter pylori* este implicat în etiologia ulcerului gastroduodenal. S-au precizat 5 tipuri de *E. coli:* enterotoxice (ETEC), enteroinvazive (EIEC), enteropatogene (EPEC), enteroaderente (EAEC) și enterohemoragice (EHEC), importante în diareea infantilă.

PROGRESE ÎN PATOLOGIA ȘI IMUNOPATOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE

În ultimii ani, progrese considerabile s-au obținut în cunoașterea unor aspecte de *patogenie* în bolile infecțioase, și anume:

— identificarea de *receptori celulari pentru virusuri*, fapt important pentru tropismul celular în patogenie și pentru dezvoltarea de noi chimioterapice antivirale și vaccinuri;

— *aderența bacteriană*, rol și implicații clinice;

— *interleukine* (1—4), rol în mecanismul bolilor infecțioase;

— *fibronectina*, rolul ei;

— *interferoni*, rol în apărarea antivirală;

— *mecanismul diareei*, în holeră și în enterocolitele cu *E. coli*.

Progrese considerabile s-au obținut în *imunologia*, *imunopatologia* și *genetica* bolilor infecțioase, și anume:

— *anticorpii monoclonali* și rolul lor în tehnologia de diagnostic și în terapeutică;

— *imunitatea mediat-celulară*, rol în apărarea antiinfecțioasă a organismului;

— factorii imunologici și genetici în mecanismul *bolilor autoimune*, date noi;

— *anticorpii antiidiotipi* (teoria N. K. Jerne), rol în autoimunitatea cronică și în aplicații terapeutice (toleranța transplantelor).

NOI ENTITĂȚI INFECȚIOASE

Boala Kawasaki *(sindromul mucocutanat și limfonodular)*. A fost descrisă întîi în Japonia (1967—1975), cu *etiologie neprecizată* și apariție epidemică la copii. Este caracterizată clinic prin fenomene inflamatorii

Scanned with OKEN Scanner

multisistemice, urmate de artrite, miocardită și vasculită generalizată (inclusiv coronariană), cu tromboza coronarelor și apariția de anevrisme coronariene.

Sindromul de imunodeficiență dobîndită *(SIDA).* Este manifestarea clinică finală a infecției cu *virusul imunodeficienței umane* (HIV), caracterizat printr-un grav deficit al imunității celulare, cu *suprainfecții* variate, apariția de sarcom Kaposi și evoluție invariabil letală în decurs de cîțiva ani, constituind o problemă de importanță mondială.

Sindromul Reye. Este o encefalopatie cu degenerescență grăsoasă hepatică și a altor viscere, care survine după gripa de tip B și după alte viroze (varicelă). Apare la copii (favorizat probabil la aceștia de administrarea de aspirină).

Sindromul șocului toxic *(TSS).* Descris în 1978, este determinat de o *exotoxină stafilococică* pirogenică, caracterizat prin febră, diaree, erupție eritematoasă, urmată de descuamație și hipotensiune cu tendință la șoc.

Boala Lyme. S-a identificat tabloul clinic complet. Este o infecție cu caracter sistemic, determinată de *Borrelia burgdorferi,* care evoluează săptămîni sau luni.

Noi dezvoltări s-au produs în cunoașterea și diagnosticul unor zoonoze, ca: *babesiosis, nefrozo-nefrita hemoragică, campylobacterioza.*

PROGRESE ÎN DIAGNOSTIC

S-au dezvoltat *metode rapide în diagnosticul virusologic:* imunofluorescența și tehnica imunoperoxidazică în detectarea de antigene virale, tehnici de mare sensibilitate în faza solidă cu reactivi marcați (RIA, ELISA); aglutinări pe suport (coaglutinarea, aglutinarea Latex); utilizarea în diagnostic a anticorpilor monoclonali.

PROGRESE TERAPEUTICE

Terapia *antimicrobiană* s-a îmbogățit cu *antibiotice noi* din familia *betalactamine,* cea mai prolifică familie de antibiotice: noi peniciline de semisinteză, carbepeneme, oxapename (clavulame) și lunga listă a cefalosporinelor din generația a III-a. Familia *chinolone* (derivați ai acidului nalidixic) s-a dezvoltat prin membrii din generația a III-a (fluorochinolone), extrem de activi față de bacterii gramnegative și grampozitive.

Terapia antivirală s-a îmbogățit cu substanța *acyclovir,* cu efect excelent pe herpetoviridae. S-au conturat indicații pentru *interferoni,* pentru rolul lor antiviral și imunomodulator.

Imunoterapia nespecifică (gammaglobuline de uz intravenos, vaccinuri polimicrobiene, variate imunomodulatoare) s-a dezvoltat cu mari perspective: limfokine, anticorpi monoclonali, anticorpi antiidiotipi, seruri imune față de endotoxinele bacililor gramnegativi, grefe de țesut imunitar.

Unitățile de terapie intensivă, constituite pentru prima dată în cadrul spitalelor de boli infecțioase, oferă posibilități de salvare a unor bolnavi cu forme grave, care altădată păreau iremediabil pierduți.

PROGRESE PROFILACTICE

S-au obținut rezultate spectaculoase în *profilaxia generală nespecifică* (igienă, sanitație și cultură sanitară), ca și în *profilaxia specifică* (imunizări).

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, *eradicarea variolei* a fost consemnată la 8 mai 1980 de O.M.S., după ce ultimul caz fusese înregistrat în Somalia la 26 oct. 1977, ca urmare a programului de 10 ani al O.M.S.[56], declanșat în 1966, avînd ca armă profilactică vaccinarea antivariolică (fig. 1).

Poliomielita s-a redus la cazuri sporadice, ca urmare a vaccinării antipoliomielitice orale.

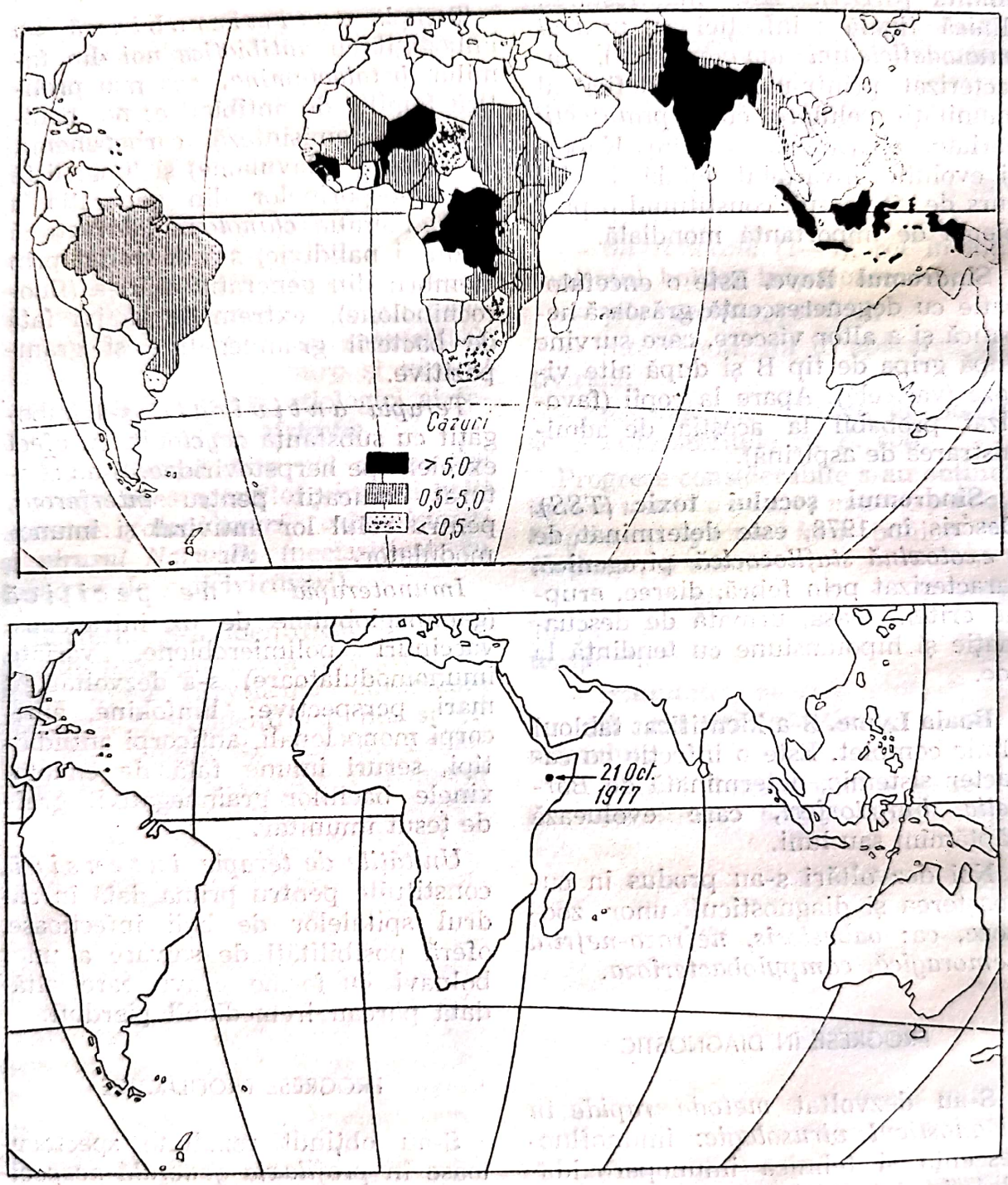


Fig. 1 — Eradicarea variolei de pe glob: A: — extinderea variolei pe glob în 1968 (cazuri la 100 000 locuitori; *B* — situația actuală: de peste 10 ani, nici un caz de variolă (ultimul caz la 26.10.1977 la Merca în Somalia).

Scanned with OKEN Scanner

Difteria și *tetanosul* au diminuat în mod spectaculos, ca urmare a imunizării antidifterice și, respectiv, antitetanice. Astfel, țara noastră se înscrie cu cifre de morbiditate printre cele mai scăzute din lume: 0,13/100 000 locuitori (1986), pentru tetanos; zero cazuri de difterie, în 1981 și în 1982.

Morbiditatea prin *febră tifoidă*, în țara noastră, a ajuns la 0,3 la 100 000 de locuitori în 1986 (de la 49 $^{0}/_{0000}$ în 1945!).

În 1961, în țara noastră, s-a realizat *eradicarea malariei*. În ultimii 20 de ani, 37 de țări cu 820 000 000 de locuitori au fost eliberate de malarie.

Bolile „pestilențiale" (variola, febra galbenă, holera, pesta, tifosul exantematic, febra recurentă etc.) sînt astăzi din ce în ce mai restrînse sau înțărcuite în cîteva regiuni de pe glob.

Progresele obținute în profilaxia și în terapia bolilor infecțioase au influențat profund starea de sănătate a lumii, contribuind la *prelungirea duratei medii a vieții*. Astfel, în țările industrializate cu un grad avansat de igienă, mortalitatea prin boli infecțioase a regresat, trecînd pe poziția 5, printre cauzele de mortalitate (după boli cardiovasculare, tumori, accidente și boli respiratorii).

În prezent, *pe plan mondial*, s-au conturat 2 aspecte sau profiluri privind *cauzele de mortalitate:*

— Profilul „evoluat" al țărilor dezvoltate, în care principalele 5 cauze de mortalitate sînt: boli cardiovasculare (40—53%), tumori (18—22%), accidente (7—8%), boli respiratorii (4—7%), boli infecțioase și parazitare (0,8—2,4%). Țara noastră se încadrează în grupul acestor țări, prin profilul cauzelor de mortalitate.

— Profilul „primar" al țărilor în curs de dezvoltare, în care principalele 5 cauze de mortalitate sînt: bolile infecțioase și parazitare (18—25%), boli respiratorii (17—22%), boli cardiovasculare (10—14%), boli digestive (4—6%), tumori (4—5%). În aceste țări din Africa, America de Sud, America Centrală și Asia, s-a estimat că numai bolile diareice de etiologie infecțioasă omoară anual între 5—18 milioane de copii sub vîrsta de 5 ani[55].

PONDEREA ACTUALĂ A PATOLOGIEI INFECȚIOASE

Succesele obținute într-un secol de luptă împotriva bolilor infecțioase au incitat la o viziune optimistă, cu privire la prezentul și viitorul bolilor infecțioase, și chiar la o concepție euforică. Unii au emis părerea că s-ar fi obținut de pe acum „cucerirea bolilor infecțioase" și că patologia infecțioasă s-ar afla în curs de lichidare, ca un eveniment inevitabil și apropiat.

Fără a nega acest deziderat al omenirii, trebuie analizat în mod realist cît adevăr și cîtă oratorie se află în aceste afirmații, pentru a preciza care este situația actuală a bolilor infecțioase, stabilite pe bază de studii și statistici și nu pe simple impresii. Trebuie evitată crearea artificială a unei tendințe de relaxare și demobilizare în lupta împotriva infecțiilor, ceea ce ar avea ca urmare efecte ulterioare devastatoare pentru sănătatea omenirii. Această atitudine realistă, de prudență, este deplin justificată de situația actuală și tendințele din patologia infecțioasă, care — departe de a fi dispărut — se prezintă cu multe aspecte noi, mai dificil de tratat și combătut.

În primul rînd, ponderea morbidității prin boli infecțioase rămîne încă importantă pentru toate țările, cu unele deosebiri de repartiție geografică, pe profil etiologic și gravi-

Scanned with OKEN Scanner

tate. Astfel, vom exemplifica cu *situația bolilor infecțioase* din 2 țări economic dezvoltate, S.U.A. și Franța, care se consideră că dețin o situație bună în domeniul bolilor infecțioase. În S.U.A., după date oficiale *(National Health Survey)*, în 1980, au fost 53 580 000 cazuri de boli acute, infecțioase și parazitare, care au determinat 24 260 000 zile de muncă pierdute, pentru persoane peste vîrsta de 17 ani, și 30 169 000 zile pierdute de școală (pentru vîrsta 6—16 ani)[30]. După Cluff, 21,45% din consultațiile externe ale medicilor privesc boli infecțioase[15]. După G. G. Jakson[31], bolile infecțioase sînt responsabile de aprox. 20% din internările în spitale. După Cluff, bolile infecțioase dețin următoarea pondere, în cadrul specialităților medicale: 80% dintre bolile aparatului respirator (pneumologia), între 25—30% dintre bolile întîlnite în dermatologie, gastroenterologie, neurologie și genitourinare.

În Franța, după o anchetă făcută în 1979 de J. Berton și Ch. Lafoix[10] printre medicii de medicină generală, 45% dintre pacienții examinați de aceștia prezentau o infecție și peste o jumătate din aceștia (53%) primiseră antibiotice. După acești autori, dacă se contabilizează și actele de imunizare, rezultă că 56% din activitatea medicului generalist este consacrată bolilor infecțioase.

Dacă o altă anchetă efectuată în 1977 de M. Cadoz[13], privind prevalența bolilor infecțioase într-un spital cu 529 paturi a rezultat următoarele: 38% dintre bolnavii spitalizați aveau o infecție (46% în secția de boli interne și 27% în secția de chirurgie), 41% dintre bolnavii spitalizați primiseră antibiotice în cursul spitalizării.

Toate aceste date demonstrează dimensiunile reale ale patologiei infecțioase, care nu se rezumă numai la cazurile internate în spitale de boli infecțioase și constituie 20—40% din conținutul practicii de medicină generală și al unor specialități medicale și chirurgicale.

În cadrul bolilor acute, *infecțiile respiratorii acute* dețin proporția cea mai mare în țările dezvoltate și, probabil, și în celelalte țări. Se apreciază că, pe întregul glob, se produc anual 2,2 milioane decese prin infecții respiratorii acute (pneumonii, laringite, bronșiolite), aceste boli fiind responsabile de 6% din totalul mortalității generale, cu variații de la 3—12%, iar la copii cu 20% din totalul deceselor[9].

Infecțiile digestive provoacă anual 500 milioane de cazuri de diaree, numai la copii.

Pe lîngă aceste boli, continuă să se mențină prin *cifre ridicate de morbiditate* boli infecțioase, ca: rujeola, rubeola, varicela, oreionul, hepatitele acute virale, toxiinfecțiile alimentare, meningitele, septicemiile, infecțiile nozocomiale (1 milion de cazuri pe an în S.U.A.), zoonozele, bolile venerice.

Pe lîngă pierderile de vieți, la vîrsta tînără, prin boli infecțioase, trebuie reținut și *impactul economic* provocat de aceste boli, care devine considerabil în timpul epidemiilor (gripă, rujeolă, boli digestive). Astfel, după calcule făcute în S.U.A., epidemia de gripă din 1968—1969, a costat 2,5 miliarde dolari pentru îngrijiri medicale, iar epidemia de rubeolă din 1964—1965 a avut ca rezultat nașterea a 20 000 copii cu defecte congenitale. Pierderile economice în această epidemie au fost evaluate la 1,5 miliarde dolari (prin 842 000 zile de spitalizare, 3,5 milioane zile de lucru pierdute și alte pierderi).

În *țările în curs de dezvoltare*, pe lîngă aceste boli, se adaugă bolile infecțioase specifice zonelor tropicale.

Scanned with OKEN Scanner

Din multitudinea acestora, O.M.S. a selectat următoarele 6, cu ponderea cea mai mare: *paludismul, schistosomiaza, filarioza* (inclusiv oncocercoza), *tripanosomiaza, lepra* și *leishmanioza*. Fiecare dintre primele 3 boli afectează anual cel puțin cîte 200 000 000 persoane, iar celelalte 3 afectează aprox. 10 000 000 de persoane. Amploarea patologiei infecțioase tropicale apare astfel clar, din aceste cifre, în imensitatea ei.

Toate aceste exemple demonstrează clar că *patologia infecțioasă continuă să fie foarte prezentă în lume.*

PRINCIPALELE PROBLEME ACTUALE ALE PATOLOGIEI INFECȚIOASE

Există încă numeroase boli infecțioase, care amenință sănătatea lumii, cunoașterea lor de către fiecare medic și organizator de sănătate fiind esențială.

Bolile carantinabile ocupă o poziție specială în epidemiologia planetei, fiind supuse unor reglementări internaționale. După cum se știe, din 1971, O.M.S. a reținut printre bolile infecțioase carantinabile numai următoarele 4: *variola, febra galbenă, holera* și *pesta.*

Bolile sub supraveghere specială a O.M.S.: tifosul exantematic și febra recurentă (făceau parte din bolile carantinabile, dar considerîndu-se redus potențialul lor epidemiologic actual au fost scoase), *poliomielita paralitică, gripa și malaria.*

BOLILE CARANTINABILE

Persistența focarelor de boli carantinabile (*variola, febra galbenă, holera, pesta*) în numeroase zone pe glob, face posibilă oricînd propagarea acestor boli peste granițe și continente, după cum a demonstrat în ultimii ani holera.

Aceste posibilități îndeamnă la o vigilență continuă și impune fiecărui medic să includă în anamneza pe care o face bolnavilor o întrebare obligatorie despre călătoriile făcute. „Într-o lume care merge strîmtîndu-se, călătoriile efectuate de un bolnav reprezintă unul dintre elementele esențiale ale anamnezei sale“[35].

În acest sens, trebuie înțeleasă și perspectiva conturată de Zinsser[52], cu privire la tifosul exantematic: „tifosul nu este mort. El va trăi timp de secole și va continua să izbucnească ori de cîte ori prostia omenească și calamitățile îi vor da ocazia“.

Variola. În prezent, este eradicată pe întregul glob (vezi pag. 14). În această situație O.M.S. consideră că *vaccinarea antivariolică sistematică a populației a devenit inutilă.* În 1982, 150 din 158 state membre ale O.M.S. au comunicat că au renunțat la vaccinarea sistematică a populației, iar cîteva țări au abandonat și vaccinarea antivariolică a personalului militar. Sînt vaccinați în continuare cei care lucrează cu virusul variolic în laboratoare și cei care fabrică vaccinul.

În curînd, va exista deci o populație tînără, total receptivă la variolă. În această situație, se ridică unele întrebări:

— Ce se va întîmpla cu stocurile de virus variolic existente în unele laboratoare?

— Trebuie să se permită ca virusul variolic să mai supraviețuiască acolo[24]?

Este cunoscut pericolul pe care îl oferă păstrarea virusului variolic în laborator, prin posibilitatea de a declanșa infecții de laborator (în 1978, în Anglia, la Birmingham au apărut 2 cazuri de variolă prin infecții de laborator, unul mortal). În prezent, numai 2 laboratoare continuă să păstreze virusul variolic numai pentru

inv. 117899

cercetări (unul în S.U.A., altul în U.R.S.S.). În situația de a vedea în curînd o populație nevaccinată pe întregul glob, păstrarea virusului variolic în laboratoare oferă un risc considerabil, putînd declanșa o epidemie catastrofală. Același mare risc îl prezintă variola, în cazul unei conflagrații mondiale.

Ca *măsuri de precauție, O.M.S. oferă:*

— încredere în eradicarea variolei pe întregul glob;

— stocare de vaccin refrigerat la sediul O.M.S.;

— păstrarea de sămînță de virus vaccinal în diferite centre din lume.

La aceste măsuri, unii răspund: încrederea este bună, dar vaccinarea și mai bună!

La aceste temeri, se mai adaugă faptul că, în unele țări din Africa, continuă să evolueze *infecții cu alte virusuri orthopox,* ca: *monkey-pox* (variola maimuțelor) și *tanapox,* care provoacă epidemii, cu risc de transmitere la om. Între 1970 și 1982, au apărut 63 de cazuri de monkey-pox la om, în Africa Centrală și de Vest, dintre care unele mortale (fără să apară însă cazuri secundare)[33]. Supravegherea îndeaproape a acestei probleme este indispensabilă.

Febra galbenă. Aceasta continuă să constituie un pericol prin apariție și gravitate în America de Sud, în America Centrală și Africa. În 1977, au fost raportate la O.M.S. 103 cazuri (82 mortale); în 1979, în Ghana, a fost o epidemie cu 494 cazuri (120 mortale). Pentru toată zona respectivă, *vaccinarea antiamarilă* este obligatorie pentru vizitatori.

Holera. Această boală carantinabilă a oferit cele mai mari surprize în ultimele 2 decenii. Astfel, în 1961, a debutat cea de-a *7-a pandemie de holeră,* pornită din insulele Celebes din sud-estul Asiei și diseminată în numeroase țări (fig. 2). Pandemia a fost determinată de *biotipul El Tor,* care s-a dovedit a avea o mai mare putere de penetrabilitate epidemiologică decît celelalte biotipuri ale vibrionului holeric, prin portajul procentual mai mare și mai prelungit, precum și prin rezistența mai mare în natură. Pentru prima dată, holera a pătruns în Africa de Vest și în Africa Subecuatorială și a revenit în Africa de Nord; de asemenea, au apărut focare epidemice în unele țări europene: epidemia din Istambul (Turcia), Neapole (Italia) și din Portugalia, precum și cazuri sporadice în alte țări. Holera a încetat astfel de a mai fi o boală asiatică, luînd un aspect pandemic. Numai în Africa, holera a apărut în 36 de țări în 1974. Cazurile raportate la O.M.S. în 1985, au fost în număr de 40 510 (față de 28 893 în 1984). Apariția de cazuri „de import" este posibilă în orice țară, iar epidemii se pot declanșa oricînd, acolo unde condițiile de igienă și sanitație sînt deficitare, inclusiv în spitale (se cunosc focare epidemice de holeră, între 1977 și 1983, într-un spital de copii din Dar-es-Salaam).

Pesta. Această boală își păstrează potențialul epidemiologic, distribuit prin focarele existente la peste 220 de specii de rozătoare în Asia (active în țările din sud-estul Asiei), în Africa (inclusiv Madagascar), în America de Sud și de Nord (40 cazuri de pestă umană în 1983, în S.U.A.). Din 1974, a crescut numărul de cazuri de pestă umană: 2 654 de cazuri (cu 155 decese), în 1974, ceea ce impune o supraveghere continuă a focarelor de pestă. „Declinul actual al pestei nu este începutul unei dispariții; el marchează numai sfîrșitul pandemiei moderne... Solid implantată, în numeroase puncte din lume, pesta așteaptă pentru a erupe din aceste baze multiplicate, viitoare eroare a omului"[5].

Scanned with OKEN Scanner

Tifosul exantematic și febra recurentă. Aceste boli cu transmitere prin *păduchi*, deși înțărcuite în cîteva foeradicat: toate țările din Europa (în afară de Turcia), Australia, Japonia, S.U.A., etc. În aceste țări, se înregistrează numai cazuri de malarie „de import" (6 100 cazuri în Europa, în 1985, cu 42 decese). În Turcia asiati-

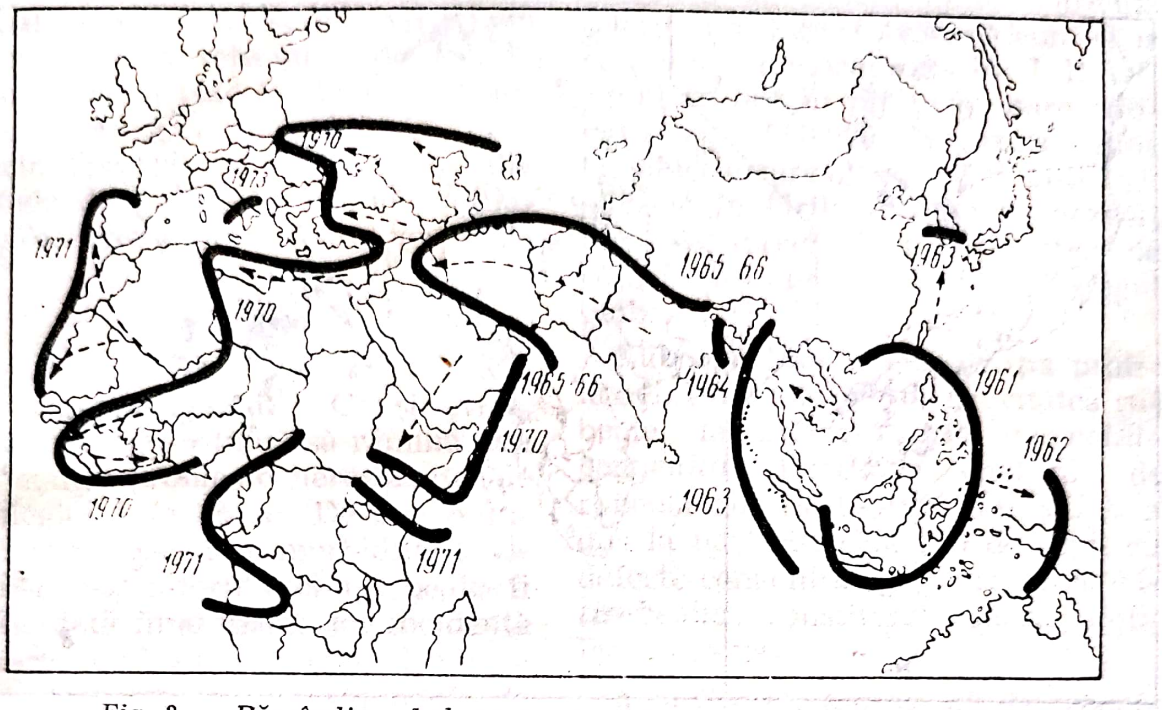


Fig. 2 — Răspîndirea holerei în ultimele decenii: a 7-a pandemie (după Barna D., Borows W.: Cholera, W. B. Saunders, Philadelphia, 1974).

care restrînse în Africa și în America de Sud, continuă să rămînă o amenințare potențială pentru sănătatea lumii, în situații de dezorganizare sanitară (războaie, foamete), cînd pediculoza poate lua mari proporții.

Malaria. *Incidența* este în ușoară scădere în unele țări și staționară în altele[59]. Se evaluează la aprox. *100 milioane cazuri de malarie anual pe glob.* Dintre acestea, se raportează numai o parte la O.M.S. Astfel, în 1985, au fost raportate 4,8 milioane cazuri (5,5 milioane, în 1984; 5,6 milioane, în 1983). Circa 100 de țări continuă să aibă malarie indigenă. În general, tendința de scădere în unele țări se menține, iar tendința de creștere din altele s-a oprit. Următoarele țări sînt fără malarie sau malaria s-a că, persistă zone (Anatolia, Ciucurova) cu malarie endemică.

Africa continuă să aibă o situație dificilă (80 milioane de cazuri pe an), ca și India (2 milioane cazuri pe an) și unele țări din America de Sud și Centrală (situație stabilizată la circa 800 000 cazuri pe an).

Din totalul populației globului (peste 5 miliarde), 48% trăiesc în zone cu risc de malarie, iar aprox. 408 milioane locuitori trăiesc în zone unde nu s-a luat nici o măsură protectivă antimalarică.

Două tendințe, deja existente, se accentuează:

— *rezistența vectorilor anofelini la insecticide;*

— *rezistența speciei Plasmodium falciparum la antimalarice* și în spe-

Scanned with OKEN Scanner

cial la clorochină, care s-a extins la un număr de peste 50 de țări[59] (fig. 3).

Poliomielita. S-a consemnat o regresie importantă pînă la eradicare sau apariții sporadice a poliomielitei în țările unde vaccinarea antipoliomielitică s-a aplicat pe scară largă, așa cum s-a procedat în țara noastră. În țările în curs de dezvoltare din zonele tropicale, problema poliomielitei nu este încă bine rezolvată.

Alte enteroviroze (*Coxsackie, ECHO*). Profilaxia acestor enteroviroze a rămas nerezolvată pe plan mondial. În ultimii ani, s-au identificat epidemii cu forme paralitice și respiratorii, determinate de *noi enterovirusuri*, ca *enterovirusul 71*. Dezvoltarea unei înalte neuropatogenități la acest enterovirus, necunoscută pînă acum cîțiva ani, prezintă un interes considerabil pentru cunoașterea evoluției enterovirusurilor și a bolilor determinate de acestea[14, 44].

Gripa. Prin aspectul ei pandemic, în apariții periodice gripa este considerată ca o boală unică. „Ultimul din marile flagele ale omenirii"[7]. În pandemia de gripă din 1918, au murit 15 000 000 de persoane; pandemia din 1968, cu tulpina Hong-Kong, a afectat 30—40% din populația multor țări, determinînd pagube economice de miliarde de dolari. Versatilitatea virusului gripal, prin schimbări profunde ale structurii antigenice (*antigenic shift*), determină pandemii la intervale de 10—30 de ani, iar prin modificări mai ușoare (*antigenic drift*), determină epidemii la 3—5 ani. Aceste epidemii contribuie direct la *creșterea mortalității generale și infantile*, prin forme grave, dar mai ales prin complicații bacteriene, pe care le favorizează. Ultima mare epidemie din 1977—1978 a fost provocată de o tulpină de virus *A* (A/U.R.S.S./90/77, H_1N_1), aparținînd subtipului A/H_1N_1.

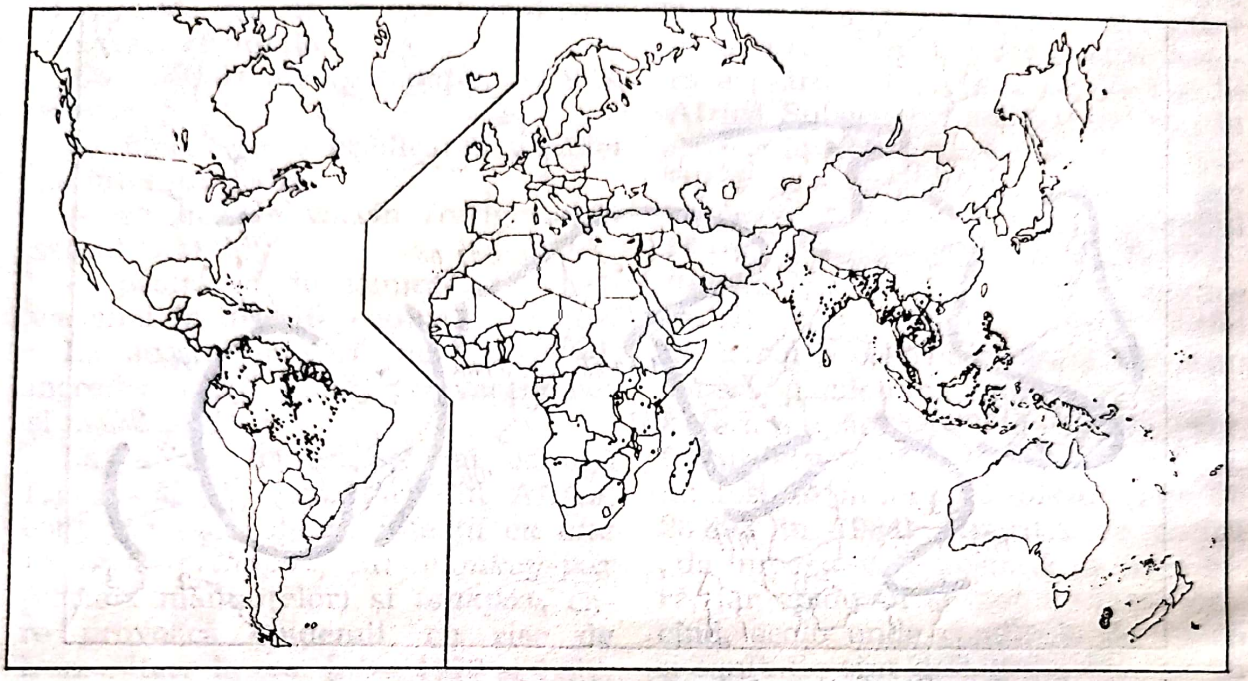


Fig. 3 — Zone cu malarie, în care rezistența la clorochină pentru Pl. falciparum s-a înregistrat în 1983—1984 (Raport O.M.S., 1986).

Pe plan internațional, există o supraveghere continuă a gripei prin cele peste 110 *centre naționale de supraveghere a gripei*, răspîndite în 79 țări (în țara noastră funcționează 3 asemenea centre). Se urmărește, totodată, ameliorarea vaccinurilor gripale (inactivate și cu virus viu atenuat), prin selectarea de tulpini și antigene gripale (o „bancă" de antigene), în speranța obținerii unui vaccin „prospectiv", precum și alte metode de profilaxie (chimioprofilaxie, folosirea de interferon).

ALTE BOLI

Viroze respiratorii. Ca și gripa, aceste viroze continuă să rămînă una din marile probleme nerezolvate ale patologiei infecțioase. Despre o înregistrare exactă a morbidității virozelor respiratorii nici nu poate fi vorba, dată fiind marea lor incidență (fiecare copil suferă de 6—7 viroze respiratorii pe an, iar un adult de 3—4). Statistic, 30% din practica generală medicală o formează virozele respiratorii. *Profilaxia* virozelor respiratorii se complică enorm, deoarece există o multitudine de virusuri respiratorii, ceea ce ar necesita vaccinuri cu un mare număr de antigene, practic dificil de realizat.

Există *serotipuri oncogene de adenovirusuri*, ceea ce a limitat extinderea vaccinării antiadenovirale. Reacțiile paradoxale de agravare a bolii naturale, în cazul unor vaccinuri inactivate cu *virusul sincițial respirator* sau cu *vaccin inactivat antirujeolic*, a ridicat noi probleme imunologice, încă nesoluționate. *Virusul sincițial respirator* rămîne un mare pericol potențial pentru sugari și copii mici (o epidemie la Neapole în 1979, cu peste 100 de cazuri și 38 de decese).

Rujeola. Se află în curs de a fi controlată prin generalizarea imunizării cu *vaccin rujeolic*, cu tulpini vii atenuate, ceea ce a dus la salvarea multor vieți de copii, la prevenirea unor deficiențe mintale (prin encefalită rujeolică și panencefalită subacută sclerozantă progresivă), precum și la economii importante. În U.R.S.S., anual se previn prin vaccinare antirujeolică 1 500 000 de cazuri[1]. Pînă la generalizarea vaccinării antirujeolice și în țările în curs de dezvoltare, se apreciază că anual mor de rujeolă 2 milioane copii pe întregul glob.

Rubeola. Rămîne în atenția profilaxiei, ținînd seama de gravitatea rubeolei la gravide, prin *anomaliile congenitale* rezultate (epidemia de rubeolă din 1964—1965 din S.U.A. a dus la nașterea a 20 000 de copii cu defecte congenitale)[15]. *Vaccinarea antirubeolică* constituie soluția profilactică în uz.

Arbovirozele (*aprox. 80 de arbovirusuri care provoacă boli la om*): *encefalite, febre hemoragice, boli febrile*. Nu s-au obținut rezolvări în terapia sau în profilaxia arbovirozelor. Ele reprezintă o mare problemă epidemiologică pentru zone geografice foarte întinse pe glob, mai ales în regiunile tropicale, dar și în cele temperate.

Hepatita acută virală (4 tipuri): *hepatita cu virus A, hepatita cu virus B, hepatita non A—non B* și *hepatita delta*. Continuă să fie una din problemele majore ale sănătății publice, în toate țările.

Morbiditatea prin hepatită virală A se menține, iar cea prin hepatita virală de tip B a crescut considerabil în ultimele decenii. Există pe glob între 150 000 000 și 200 000 000 de purtători cronici de virus B (antigen HBs)[25]. Hepatita posttransfuzională se menține ca risc, 90—95% fiind

Scanned with OKEN Scanner

provocată de virusurile non A—non B (NANB).

Progresele obținute sînt prea puține: o mai bună cunoaștere a morbidității prin cele 4 tipuri de hepatită; semnificația clinică a hepatitei delta; perfecționarea diagnosticului hepatitei A și B și introducerea în practică a vaccinării anti-hepatita B, cu un vaccin preparat din antigenul HBs recoltat de la purtători și, recent, cu un vaccin recombinant, obținut prin inginerie genetică; încercări de terapie antivirală cu interferoni.

Rămîn încă de rezolvat:

— elucidarea hepatitei non A—non B (un tip de virus sau un grup de virusuri?);

— terapia hepatitei virale, prin controlul celor 2 modalități evolutive încă nestăpînite: insuficiența hepatică acută din hepatita fulminantă și prevenirea cronicizării hepatitei acute (factori genetici, imunologici, factorul viral); de asemenea descoperirea unui medicament antiviral eficace;

— profilaxia hepatitei A, generalizarea vaccinării anti-hepatită B și profilaxia hepatitei posttransfuzionale.

Toate aceste aspecte arată imensitatea cercetărilor necesare pentru ca problema hepatitei virale să nu mai fie „cea mai importantă dintre bolile virale încă necucerite".

Rabia. S-au ridicat noi probleme în Europa, Asia, Africa și America (singurul continent fără rabie este Australia; la fel, nu există rabie în unele insule: Anglia, Noua Zeelandă etc.). În Europa, se constată *o progresiune a rezervorului de virus rabic prin animale sălbatice* (de la Est spre Vest, cu peste 30 km pe an), rezervor mult mai greu de controlat decît cel canin. Extinderea se face prin vulpe și alte animale sălbatice (lupi, bursuci etc.). În Elveția, între 1967 și 1977, s-au înregistrat 6 688 cazuri de rabie la vulpi. În Franța, cazurile de rabie animală s-au dublat în 1974.

După datele O.M.S., în regiunea europeană a O.M.S., între 1972 și 1976, s-au înregistrat 82 000 cazuri de rabie la animale și 600 la om, iar 3 650 740 persoane au făcut în 1983 tratament antirabic[54]. În S.U.A., apar între 5 000 și 6 000 cazuri de rabie la animale pe an, afectînd peste 25 de specii de animale. O situație asemănătoare există în Canada. În țara noastră, se constată în ultimii ani, o creștere a rezervorului de virus rabic silvatic și o progresiune continuă a acestuia de la nord-vest spre sud-est.

Rickettsiozele. *Tifosul exantematic* (rezervor de infecție uman) și numeroase *alte rickettsioze,* cu rezervor de infecție animal (rickettsiozele de căpușe, febra pătată a Munților Stîncoși, tsutsugamushi în Extremul Orient), reprezintă un potențial epidemic important. *Tifosul sporadic* (tip Brill) constituie surse potențiale de infecție, cu declanșarea de epidemii, în caz de dezvoltare a pediculozei. *Tifosul epidemic* este prezent în Africa (Etiopia și Ruanda) cu 7 000—17 000 cazuri anual[57].

Chlamydia și Mycoplasma. Infecțiile produse de microorganisme din grupul *Chlamydia,* precum și cele produse de *Mycoplasma* sînt extrem de răspîndite în natură, cu numeroase și variate implicații în patologia umană.

Salmonelozele. Acestea reprezintă o mare problemă pentru toate țările, din cauza multiplelor surse de infecție animală, răspîndite în jurul omului. *Morbiditatea* prin salmoneloze este în prezent în creștere în toate țările, efectuîndu-se totodată un

Scanned with OKEN Scanner

transfer între țări și continente de variate specii de salmonele, favorizate de comerțul internațional de produse alimentare și de turismul în plină expansiune. *Febra tifoidă*, deși în regres, poate totuși oricînd să declanșeze epidemii redutabile, cu ocazia oricărei defecțiuni de igienă, mai ales în sectorul apei potabile și al alimentelor.

Tuberculoza. Se înregistrează o scădere progresivă și lentă a morbidității și o scădere mai accentuată a mortalității. Cu toate campaniile profilactice și cu toate tuberculostaticele care există astăzi, *tuberculoza este încă prea mult prezentă în lume*. După o evaluare O.M.S. din 1977, există în prezent pe glob 8 000 000 de cazuri de tuberculoză și anual se înregistrează peste 1 000 000 de cazuri noi. Anual, mor de tuberculoză 400 000 de oameni, mai ales în țările în curs de dezvoltare. În 1983, analizînd situația tuberculozei în lume, O.M.S. a ajuns la concluzia că puține progrese s-au realizat în ultimii 20 ani, mai ales în țările în curs de dezvoltare.

Bolile venerice. După o perioadă de scădere importantă, în urma campaniilor preventive și a utilizării antibioticelor, bolile venerice înregistrează în cele mai multe țări o creștere îngrijorătoare („triumfuri de ieri, probleme de astăzi")[22].

Zoonozele *(peste 150)*. Extinderea lor continuă să rămînă considerabilă, din cauza rezervorului imens de germeni patogeni la vietățile din jurul omului. Nu se întrevede o descreștere pentru cele mai multe zoonoze, ținînd seama că ciclul de transmitere a agenților patogeni respectivi rămîne cantonat la multe animale sălbatice, inaccesibil unui control eficace.

Infecții intraspitalicești. Acestea reprezintă o *problemă mondială de mare actualitate* și încă nerezolvată a spitalelor, indiferent de specialitate. „Infecțiile de spital . . . constituie una din cauzele majore ale morbidității și mortalității printre pacienții spitalizați și contribuie direct la creșterea în spirală a costului spitalizării"[28]. Incidența acestor infecții variază între 3,5 și 15% (după spitale). În S.U.A., apar anual 1 000 000 de cazuri de infecții nozocomiale, cu toate consecințele sanitare și economice respective[15]. În ultimii ani, infecțiile intraspitalicești au căpătat aspecte mai variate și mai dificile, generate de complexitatea mijloacelor de diagnostic și tratament actuale: explorări variate, puncții în organe, cateterisme, operații pe cord deschis, transplante, hemodializă etc. Gravitatea lor a crescut în funcție de profilul lor etiologic, dominat actualmente de *germeni rezistenți la multiple antibiotice:* stafilococi, bacili gramnegativi (Ps. aeruginosa, Proteus, Klebsiella, Esch. coli etc.). Gravitatea problemei a condus la revizuirea antisepsiei și a tehnicii aseptice în spitale, precum și în sălile de operație.

Patologia infecțioasă tropicală și riscul pentru restul lumii. În ciuda progreselor remarcabile în cursul ultimelor decenii, *bolile parazitare* continuă să afecteze sau să amenințe 1 miliard de locuitori ai țărilor tropicale, luînd un greu tribut de vieți umane și interferînd grav dezvoltarea economică (după O.M.S.)[55].

Amibiaza afectează 10% din populația globului. *Paludismul, schistosomiaza* și *filarioza* determină fiecare cîte 200 000 000 de cazuri, iar *tripanosomiaza, lepra* și *leishmanioza* determină fiecare cîte 10 000 000 de cazuri de boală. *Helmintiazele*, care afectează o mare parte din populația țărilor tropicale, precum și din zonele temperate, constituie o altă mare problemă.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste boli infecțioase și parazitare pot fi transportate cu ușurință, prin sute de milioane de turiști și călători, care circulă, cu viteza mijloacelor actuale de circulație, în orice țară pe glob. *Bolile infecțioase „de import" reprezintă astăzi unul din pericolele mari pentru sănătatea lumii.*

ASPECTE NOI ȘI PERSPECTIVE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Scăderea și controlul bolilor infecțioase transmisibile reprezintă domeniul în care sănătatea publică și-a făcut cea mai mare reputație. Această constatare este reală și perspectivele sînt favorabile. Cu toate succesele profilactice și terapeutice înregistrate, multe probleme de patologie infecțioasă au rămas încă nerezolvate, iar unele succese de ieri redevin probleme de astăzi, la care se mai adaugă noi aspecte și probleme.

Aspecte noi ale patologiei infecțioase. Patologia infecțioasă este supusă la variate interacțiuni, cu numeroși factori din natură[34]. Asistăm la o *patologie infecțioasă, mereu schimbată și actuală, care trebuie cunoscută de fiecare, așa cum se prezintă în terea și care* — de altfel — *trebuie să se oglindească și în cărțile de specialitate.* Se realizează, astfel, în fața noastră acea „patomorfoză" a bolilor infecțioasă, care trebuie urmărită cu atenție.

Dintre factorii, care au influențat, în ultimele decenii, evoluția bolilor infecțioase se înscriu, în primul rînd, condițiile social-economice de igienă și de nutriție mult schimbate, în sensul ameliorării, dar atît de variate în funcție de sistemul social-economic al fiecărei țări. Aceste condiții sînt decisive pentru orice progres sanitar, aplicarea numai a măsurilor pur medicale, avînd un efect numai parțial.

Se adaugă apoi alți factori, ca:

— acțiunile largi de imunizare specifică (vaccinuri, anatoxine);

— chimioprofilaxia de masă (în tuberculoză, malarie);

— utilizarea considerabilă a unui mare număr de antibiotice, în scop terapeutic sau profilactic.

Creșterea duratei medii a vieții (fig. 4) a avut drept consecință creșterea segmentului vîrstnic al populației și prelungirea vieții celor debili

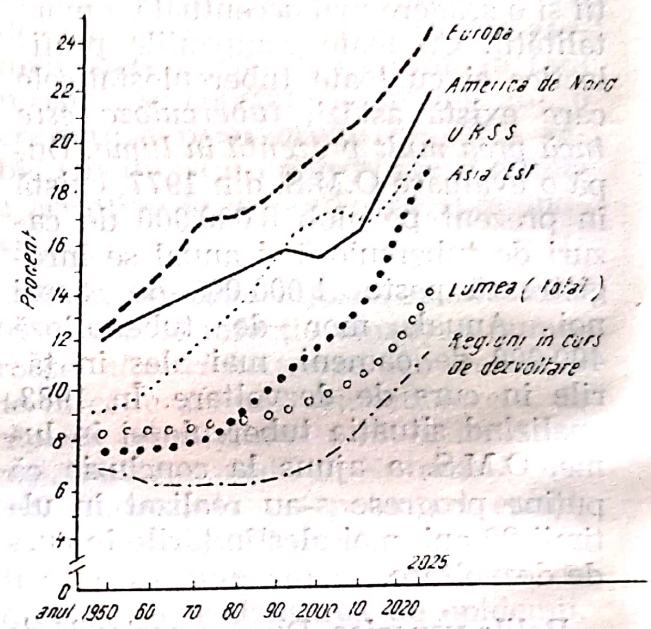


Fig. 4 — Creșterea procentului populației peste vîrsta de 60 de ani în lume (Bull. N.Y Acad. Med., 1987, 68, 508).

și receptivi, ceea ce a pus probleme noi și dificile de patologie infecțioasă: *infecțiile la bătrîni.*

Au rezultat, astfel, modificări profunde ale patologiei infecțioase, care pot fi sistematizate astfel[45]:

a) *Modificări în profilul etiologic al unor boli cu caracter polietiologic.* În etiologia pneumoniilor, septicemiilor, meningitelor, infecțiilor urinare, se constată astăzi o pondere crescută a bacililor gramnegativi (Kl. pneumoniae, Proteus, Ps. aeruginosa, Esch. coli, Enterobacter etc.) și a stafilococilor rezistenți la antibiotice, ca și

Scanned with OKEN Scanner

apariția fungilor patogeni (fig. 5). S-au identificat noi boli: febrele hemoragice africane (febra de Lassa, de Ebola), pneumonia veteranilor, enteroviroza tip 71 etc. Se poate spune astfel că, sub ochii noștri, s-a instalat o nouă patologie infecțioasă, pînă acum puțin cunoscută.

filaxie este dificil de întrevăzut în viitor. Printre acestea, cea mai importantă este infecția cu *virusul imunodeficienței umane* (HIV), cunoscută prin manifestarea ei cea mai gravă: *sindromul imunodeficienței dobîndite* (SIDA). Predicția că 10% dintre cei infectați cu HIV evoluează spre SIDA

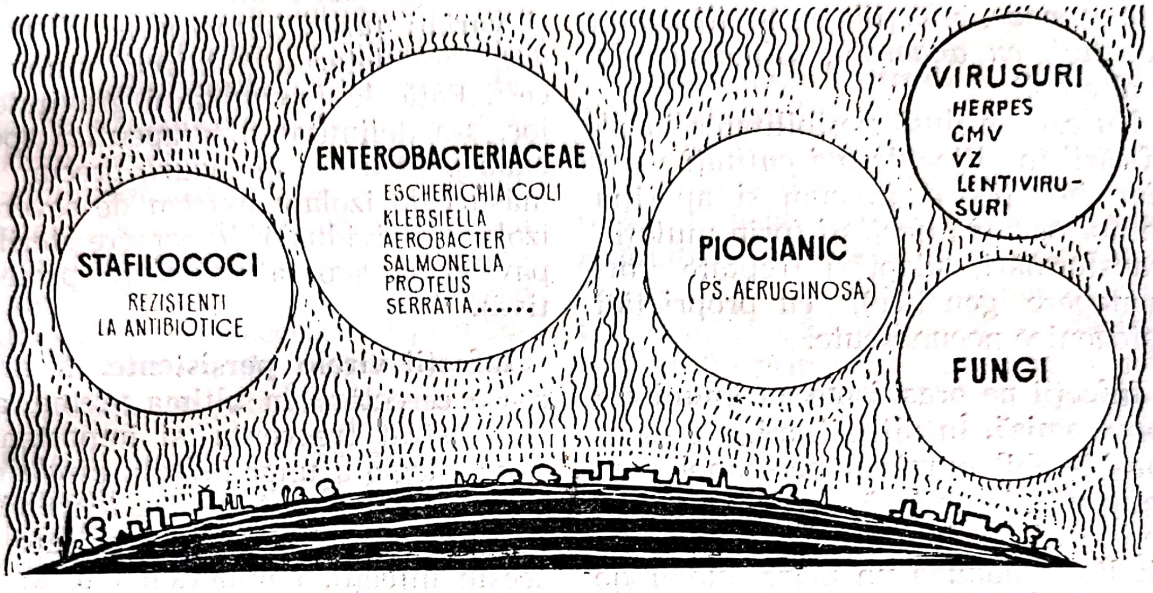


Fig. 5 — Agenți infecțioși cu pondere în creștere în patologia infecțioasă actuală.

b) *Modificări de ordin epidemiologic*, reprezentate prin scăderea și tendința la dispariție a unor boli infecțioase și situarea pe primul plan a altora.

c) *Modificări de ordin clinic*, prin apariția de forme clinice atipice, benigne sau torpidizate, printr-o terapeutică parțială, dificil de recunoscut numai prin mijloace clinice și creînd astfel mari dificultăți de diagnostic.

Alte modificări constau din ameliorarea evoluției unora dintre bolile infecțioase și a prognosticului lor prin scurtarea bolii, scăderea frecvenței complicațiilor și reducerea letalității (erizipelul, scarlatina, febra tifoidă, endocardita infecțioasă subacută).

Boli infecțioase „cu viitor". Am enumerat anterior cîteva boli infecțioase recent identificate, a căror pro-

apare acum prea optimistă. Pînă în septembrie 1988 erau declarate la O.M.S. 118 854 cazuri de SIDA (AIDS în limbajul anglosaxon), din 140 țări, reprezentînd toate continentele[58]. În S.U.A., se estimează că 1,5 milioane locuitori sînt infectați cu HIV și pînă în 1991 vor apărea aprox. 270 000 cazuri de SIDA (cu evoluție implacabilă spre deces). Tragedia este maximă pentru unele țări din Africa, unde se apreciază că 5 milioane de persoane sînt infectate, dintre care sute de mii urmează să decedeze, în lipsa actuală a unui tratament eficace.

Începînd din 1986, O.M.S. a introdus SIDA pentru problemele internaționale de sănătate luate în atenția O.M.S., stabilind o strategie de prevenire și combatere pe plan mondial.

De asemenea, rămîne de rezolvat în viitor și celelalte boli recent iden-

Scanned with OKEN Scanner

tificate: *legioneloza, campylobacterioza, boala Kawasaki, febrele hemoragice, borelioza.*

La acestea, se adaugă și unele boli infecțioase care se consideră că vor continua să aibă o mare extensie în perspectivă: *encefalitele* și *meningitele virale, hepatitele virale, infecțiile respiratorii, citomegalia, febra Q* și *alte zoonoze, infecțiile cu bacili gramnegativi, cu anaerobi, salmonelozele* și alte boli.

Nu este exclusă posibilitatea identificării în viitor de *noi entități morbide infecțioase*, precum și apariția de *noi agenți infecțioși* (prin mutații, transformări, adaptări treptate ori manopere genetice), cu proprietăți patogenice necunoscute.

Infecții pe organisme cu imunitate compromisă. În ultimii ani, a crescut considerabil numărul persoanelor cu deficiență imunitară. Astfel, pe lîngă persoanele cu imunodeficiență congenitală, se adaugă un mare număr de vîrstnici, bolnavi cu ciroză hepatică, alcoolici, diabetici etc., precum și persoanele tratate cronic cu imunodepresive (variate citostatice, corticoizi) sau iradiate (pentru neoplasme), ca și situația din chirurgia transplantelor, unde se recurge la imunosupresive puternice (ciclosporina), pentru împiedicarea efectului de respingere a grefelor. A apărut, astfel, un vast capitol al patologiei infecțioase: *infecțiile pe organisme cu imunitate compromisă.* Infecțiile la aceste persoane evoluează deosebit de grav. SIDA constituie un exemplu ilustrativ.

Deosebit de sensibile sînt persoanele cu hemopatii maligne (vezi fig. 28), tratate cu imunosupresive și care fac infecții grave, sistemice sau generalizări ale unor boli eruptive (varicelă, herpes zoster). În același sens, acționează la canceroși și iradierile cu rol terapeutic. Frecvența infecțiilor la canceroși variază între 20—40%[2]. Pe lîngă microorganismele patogene curente, la aceste persoane intervin *infecții cu germeni „oportuniști"* (cu patogenitate condiționată), ca: *Pneumocystis carinii, virusuri din grupul herpes* (herpes virus, virusul varicelozosterian, virusul citomegalic), *bacterii (Serratia marcescens, Ps. aeruginosa, Proteus* etc.), precum și variați *fungi (Aspergillus, Candida),* care determină infecții sistemice[27]. Față de frecvența și gravitatea lor, s-a delimitat o terapeutică specială pentru aceste cazuri, precum și măsuri de izolare extrem de severe: izolare individuală, în camere sterile, pavilioane separate (izolare protectivă).

Infecții virale persistente. Numeroase cercetări, în ultima vreme, au demonstrat frecvența și importanța în patologie a unor *infecții virale cu caracter persistent,* pentru toată viața. Din lista virusurilor implicate în aceste infecții, enumerăm cîteva:

— *Virusuri ARN:* paramixovirusuri (agenți ai unor boli neurologice), virusul rubeolic (în rubeola cronică congenitală), virusul choriomeningitei limfocitare etc.

— *Virusuri ADN:* virusul hepatitei B, agent al hepatitei cronice virale, adenovirusurile, virusurile Papova și virusurile familiei herpetoviridae (virusul herpetic, virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul varicelozosterian).

Mecanismele persistenței infecției virale sînt variate și incomplet cunoscute; se pare că intervin anumite modificări în structura unor virusuri cunoscute (forme defective, mutante, sau anumiți intermediari ADN), precum și răspunsul imun, deficitar, al unor persoane infectate cu aceste virusuri.

Implicațiile clinice ale infecțiilor virale persistente sînt considerabile prin bolile cronice determinate, ca

Scanned with OKEN Scanner

și prin frecvența și contagiozitatea acestora.

Rolul virusurilor în unele boli neurologice. Un domeniu de intense cercetări este acela al rolului unor virusuri (myxovirusuri, paramyxovirusuri[18], virusul Papova) în *etiologia* unor boli neurologice cu evoluție lentă: *boala Creutzfeldt-Jacob* (encefalopatie spongiformă), *panencefalita subacută sclerozantă* (PESS), *leucoencefalita multifocală progresivă, boala kuru*, precum și *scleroza în plăci, encefalopatia din SIDA* și, probabil, și altele. De menționat că, recent, s-a demonstrat contagiozitatea cazurilor de boală Creutzfeldt-Jacob (prin contact direct sau accidental prin injecții cu hormon de creștere extras din hipofiză sau prin transplante).

Infecții virale la primitorii de transplante de organe și țesuturi. O problemă nouă, de *transmitere orizontală*, interumană, a unor infecții virale, a apărut odată cu chirurgia transplantelor de țesuturi și organe. O serie de virusuri, îndeosebi din familia *herpetoviridae* (virusul citomegalic, virusul herpetic, virusul mononucleozei infecțioase), care realizează infecții latente, durabile (persistente), sînt transmise prin transplante de organe sau țesuturi de la persoanele donatoare și infectate latent, la pacienții primitori (transplante renale, de cord, de măduvă osoasă etc.).

Deosebit de frecventă și virulentă este *infecția cu virus citomegalic*, care apare după transplantul renal la 67—90% din recipienți, favorizată în mare parte de medicația imunosupresivă, necesară prevenirii rejetului transplantului. Două forme de boală citomegalică se recunosc la recipienții de transplant renal: *boala citomegalică primară* și *boala citomegalică de reactivare*[38].

Mai pot fi transmise prin transplante și alte virusuri, ca: *virusul herpetic* (la 70% din transplantele renale), *virusul hepatitei B* (în funcție de frecvența donatorilor pozitivi) și chiar *virusul rabic*. Se cunosc pînă acum 3 cazuri de rabie apărute, în S.U.A. și Franța, după transplantul de cornee, recoltat de la agonici sau decedați cu encefalită de etiologie neprecizată, dar dovedită ulterior a fi rabică.

Transmiterea verticală a infecțiilor. Transmiterea infecției de la mamă la produsul de concepție, constituie un risc important în cazul infecției materne. *Rubeola* rămîne printre cele redutabile, ca frecvență și gravitate, în ceea ce privește transmiterea transplacentară a virusului și afectarea fătului prin efect teratogen, avort și deces în uter (rubeola congenitală). Vaccinarea antirubeolică a fetelor este menită să suprime acest risc.

Infecția cu virus citomegalic, care evoluează frecvent inaparent este apreciată de unii ca mai importantă decît rubeola în ceea ce privește riscul de malformații congenitale[41], determinînd anual în Anglia nașterea a 400 copii cu leziuni cerebrale și anual 37 000 copii afectați neurologic în S.U.A. Infecția congenitală cu virus citomegalic survine cu o incidență de 1% dintre copiii născuți vii. Femeile seronegative sînt dificil de supravegheat și nu există încă un vaccin.

Alte virusuri cu transmitere verticală sînt: *enterovirusurile* (poliomielitic, Coxsackie B), *virusul vaccinal*, *virusul variolic* și *virusul rujeolic*, foarte rar, *virusul urlian* și *parvovirusul* B_{19}.

Pentru *virusul hepatitei B* nu sînt probe sigure de transmitere transplacentară și nici nu este implicat în producerea de malformații congenitale (infecția se face de obicei în cursul travaliului, prin contactul cu sîngele matern). Hepatita B în cursul sarcinii determină însă nașteri premature și

Scanned with OKEN Scanner

subponderalitate, cu mortalitate mare neonatală.

Sînt cunoscute și *infecții materne bacteriene* (listerioza, spirochetoza) sau *boli produse de protozoare* (toxoplasmoza, malaria), cu risc de malformații congenitale și malformații la făt.

Transmiterea pe cale genitală a unor infecții. În afară de *bolile venerience* bine cunoscute, în ultimii ani, se constată o situație nouă de transmitere pe cale genitală a unor infecții virale, micotice, bacteriene și prin protozoare.

Un exemplu îl constituie *hepatita virală de tip B*, care se transmite și prin contact sexual, fiind considerată de unii, prin acest mod de transmitere, ca a 4-a boală venerianâ.

Un alt exemplu este *sindromul imunodeficienței dobîndite* (SIDA), transmis, mai ales, pe cale homosexuală, dar și heterosexuală, și însoțit de numeroase suprainfecții virale, bacteriene, prin protozoare și sarcomul Kaposi.

Transmiterea genitală a *herpesului* a crescut de 9 ori în S.U.A., între 1966 și 1979.

Virusuri oncogene. Rolul unor virusuri, capabile de a provoca infecții virale cronice, în geneza unor tumori, este din ce în ce mai cercetat și probat astăzi. În acest sens, trebuie amintite *virusurile ARN tumorale* (Oncorna), precum și unele *virusuri ADN* (Herpetoviridae), ca: *virusul herpetic*, suspectat în geneza cancerului de col uterin: *virusul Epstein-Barr*, asociat cu limfomul Burkitt și cancerul nazofaringian; *virusul hepatitei B*, agent probabil a peste 80% din cancerele primare hepatice. Rolul oncogen al virusului hepatitei B este cercetat în ultimii ani în Africa, unde se fac încercări de prevenire cu vaccinul hepatitic B. Trebuie amintit și faptul că primul vaccin cu adevărat eficient, față de o formă de cancer, este vaccinul împotriva bolii Marek a găinilor (la care acest virus produce o infecție cronică).

Genetică și infecții. Dintre relațiile între *genetică* și *infecții*, deosebit de interesantă apare, pentru clinician și epidemiolog, cunoașterea factorilor genetici, care influențează receptivitatea sau rezistența la infecții, resuscitînd interesul pentru studiul constituției, ca teren față de infecții.

În acest sens, un capitol important și actual este acela de *imunogenetică*, în special prin studiul anomaliilor imunogenetice cu predispoziții la infecții: tipuri de imunodeficiență umorală prin agammaglobulinemie sau hipergammaglobulinemie, boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak-Higashi, hemoglobinopatii (ca deficiență în G-6-PhD).

Date mai noi și importante par să rezulte din studiul sistemului *HL-A*, prin asocierea dintre un anumit fenotip imunogenetic și dezvoltarea preferențială a unor boli sau a unor forme clinice deosebite. Un exemplu îl constituie asocierea dintre cronicizarea hepatitei B și anumite fenotipuri: *HL-A-Bw35, HLA-Cw2*.

De asemenea, s-a stabilit o asociere frecventă între *antigenul B27* și artrita în infecțiile cu Yersinia și salmonele.

S-ar putea explica astfel, în viitor, multitudinea de forme clinice și evoluții variate ale bolilor infecțioase, în funcție de factorul genetic și de tipul *HL-A*.

Imunologie și infecții. Studiul imunologiei, în legătură cu bolile infecțioase s-a dovedit un domeniu extrem de fertil prin rezultatele obținute în înțelegerea patogeniei și a clinicii acestor boli, cît și pentru diagnosticul și terapia lor.

În numeroase boli infecțioase, apar variate fenomene imunopatologice,

Scanned with OKEN Scanner

ca: manifestări autoimune (prin formarea de autoanticorpi), formarea de complexe imune circulante sau deprimarea (ori chiar suprimarea) imunității celulare etc. SIDA constituie un exemplu ilustrativ al unui dezastru imunologic, care se petrece în organism, prin afectarea imunității celulare de către virusul imunodeficienței umane (HIV), urmată de decesul bolnavului prin suprainfecții.

Pe lîngă fenomenele imunopatologice bine cunoscute ale infecției streptococice, de tip nesupurativ (glomerulonefrita acută difuză, reumatismul articular acut), noua imunologie abordează mai bine mecanismele imunopatologice din bruceloză, lepră, tuberculoză, micoze sistemice, septicemii, endocardite, care determină anumite simptome și modalități evolutive ale acestor boli.

Prin descifrarea acestor mecanisme, va beneficia terapia bolilor infecțioase prin variate metode de imunoterapie nespecifică și medicamente cu rol imunomodulator.

Tendințe în terapia și profilaxia bolilor infecțioase. În anii care urmează va continua cursa de întrecere dintre dezvoltarea rezistenței microbiene la antibiotice și cercetările pentru *noi substanțe antimicrobiene,* inclusiv a antibioticului ideal, ca spectru de acțiune și toleranță, precum și de *noi substanțe antivirale.*

Ținînd seama că terapia infecției nu poate fi considerată însă ca sinonimă cu medicația etiotropă (substanțe antimicrobiene), care are limitele ei, este de prevăzut că se va pune un accent tot mai mare pe *imunoterapia nespecifică*[49], adresată creșterii rezistenței antiinfecțioase a organismului-gazdă. În acest scop, se vor dezvolta cercetările și producția de *imunoglobuline ameliorate de uz intravenos* (cu conținut bogat în IgM) și de variați *imunomodulatori,* pentru modularea nespecifică a răspunsului imun al organismului. Astfel de substanțe acționează nespecific asupra fagocitozei (macrofage), limfocitelor *T* și *B,* celulelor ucigașe (NK), celulelor supresoare. Va continua verificarea clinică pentru *interferoni* și unele *seruri imune* anti-bacili gramnegativi.

În *profilaxie,* speranțele cele mai mari se pun în dezvoltarea profilaxiei specifice, prin cercetări pentru producția de *noi vaccinuri,* care vor fi utilizate în profilaxia unor boli cu mare extindere, ca: *malaria, hepatita virală A, SIDA, herpesul, infecții cu rotavirusuri, caria dentară* (produsă de Streptococcus mutans), *lepra, sifilisul* etc.

Se vor produce *noi vaccinuri,* prin noua biotehnologie genetică (vaccinuri recombinante), vaccinuri din subunități virale și vaccinuri sintetice (chimice). În afară de cele 7 vaccinări ale copilului (antidifterică, antitetanică, antipoliomielitică, antirujeolică, antipertussis, antiurliană, antirubeolică), se vor extinde vaccinările adultului (antihepatitică, antipneumococică, antigripală etc.).

Alte probleme de perspectivă în bolile infecțioase. Va fi necesar să se urmărească cu atenție *redeșteptarea* și *activizarea* unor *infecții endogene latente,* din cauza scăderii rezistenței naturale, prin utilizarea tot mai largă de *medicații imunosupresive* (corticosteroizi, citostatice, azatioprină) și prin *iradieri* prelungite. Problema se pune pentru tuberculoză și pentru infecțiile cu bacterii „condiționat patogene", cît și pentru infecțiile fungice, infestările cu protozoare, cu Pneumocystis carinii, malarie, amibiază, pentru unele viroze (infecții cu virusurile herpetic, varicelozosterian, citomegalic) și pentru ricketsioze.

În domeniul unor *boli bacteriene,* aflate în regres important (difteria, tetanosul, febra tifoidă), relaxarea măsurilor preventive poate duce la

Scanned with OKEN Scanner

apariția explozivă de focare epidemice sau la relansarea morbidității.

Clinic, există riscul ca medicii din generația nouă să nu mai recunoască unele boli infecțioase, care se întîlnesc mai rar, cu consecințe grave pentru individ și colectivitate. Apare dificilă și recunoașterea unor *forme clinice atipice*, modificate prin imunizări sau prin folosirea prealabilă a antibioticelor. Orientarea învățămîntului de bază și specialitatea trebuie să țină seama de toate aceste tendințe[4].

Răspîndirea rezistenței la antibiotice[44], mai ales rezistența transmisibilă în populația microbiană (transmiterea factorului R, de rezistență la antibiotice, între germenii de aceeași specie sau de specii deosebite), pune probleme dificile în perspectivă, mai ales în terapia infecțiilor intestinale.

Pe un alt plan, rămîne de văzut dacă rezistența meningococilor, a gonococilor, a stafilococilor și a pneumococilor (la penicilină), la variate antibiotice, nu se va extinde și mai mult.

Rezistența microbiană la antibiotice și la chimioterapice poate fi considerată ca un clișeu negativ al utilizării acestora, în fiecare spital sau regiune.

Studiul epidemiologiei de spital și *perfecționarea profilaxiei infecțiilor nozocomiale* constituie probleme continue și de rezolvat în perspectivă pentru toate spitalele (inclusiv cele chirurgicale și cele de transplant de organe). Infecțiile provocate prin instrumente și aparate medicale (septicemii, flebite, infecții urinare, pulmonare etc.) sînt apreciate la 850 000 pe an în S.U.A. (45%), din totalul infecțiilor de spital[42].

Circulația germenilor patogeni pe glob și transportul posibil de boli infecțioase și parazitare (inclusiv cele carantinabile) reprezintă o problemă cu extindere crescîndă în viitor, care impun obligații importante de responsabilitate și cooperare internațională, ținînd seama de mijloacele rapide de circulație de astăzi și de creșterea enormă a numărului de turiști și de alți călători. Numai pentru călătorii, care vizitează țările din bazinul mediteranean, există riscul contactării următoarelor boli infecțioase: bruceloză, amibiază, malarie, leishmanioză, febră butonoasă[25] și altele.

Supravegherea întinsului rezervor de germeni patogeni extrauman, existenți la vietățile din jurul omului (focare naturale de infecție, Pavlovski), precum și a circulației între țări a produselor animale și alimentare, constituie o sarcină permanentă de viitor, în prevenirea diseminării infecțiilor din marea grupă a zoonozelor.

Controlul rezistenței la insecticide și descoperirea altor soluții de luptă (pe bază genetică?) împotriva artropodelor, vectori frecvenți ai numeroșilor agenți patogeni pentru om, constituie o altă problemă importantă de viitor.

Un imens inventar de probleme se conturează astfel, în patologia infecțioasă.

CONCLUZII

Din cele expuse asupra situației actuale a bolilor infecțioase, rezultă cît de prematură și nerealistă este concepția asupra „dispariției" bolilor infecțioase sau — cel puțin — a considerării lor ca o problemă depășită. În realitate, *patologia infecțioasă rămîne o disciplină medicală majoră și actuală*[46].

Impactul economic al bolilor infecțioase devine enorm în situațiile epidemice, iar influența lor asupra bolilor cronice și a organismelor cu imunodeficiență continuă să rămînă considerabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Așa-zisa „cucerire a bolilor microbiene“ exprimă mai repede o concepție euforică a unor persoane insuficient informate[26]. În acest sens s-a vorbit cu prea multă grabă și cu totul nerealist, de către unii autori despre „eradicarea bolilor infecțioase în viitorul apropiat“[22]. O singură boală infecțioasă (variola), dintre sutele de boli infecțioase de pe glob, a putut fi eradicată pînă acum. Exterminarea unui agent infecțios este o operă extrem de dificilă, iar eradicarea unei boli este dificil de obținut și de conservat, chiar numai pe plan regional[28].

Enunțări cu atîta ușurință despre „eradicarea bolilor infecțioase“ exprimă nu numai o ignoranță totală a situației actuale a patologiei infecțioase, dar prezintă și pericolul de a conduce la demobilizarea și la abandonarea vigilenței și a profilaxiei față de aceste boli. Se creează astfel condiții pentru recrudescența unor boli infecțioase, mai înainte stăpînite, se slăbește atenția pentru noile probleme pe care le pune patologia infecțioasă actuală. Se uită prea repede că luptăm astăzi cu infecții mult mai dificil de tratat și de combătut, determinate de germeni cu rezistență la multiple antibiotice (septicemii, pneumonii, meningite, infecții intestinale etc.)[23].

Apariția de noi boli infecțioase rămîne o eventualitate foarte probabilă, prin apariția de noi germeni sau de mutante și de subtipuri noi, ca și posibilitatea extinderii la om a germenilor din rezervorul animal de microorganisme patogene, așa cum a oferit recent experiența din Africa cu apariția de noi boli virale (febra de Lassa, febra de Ebola) și probabil și infecția cu virusul HIV (sindromul de imunodeficiență dobîndită). „Boala infecțioasă este și a fost totdeauna o parte din experiența de toate zilele a vieții“[8].

Cu toate progresele obținute, lupta cu infecțiile continuă, cu noile, dar și cu vechile lor aspecte. Nu se poate concepe ca omul să trăiască într-un mediu steril biologic, ca acele animale de experiență menținute fără germeni, în condiții speciale. Pămîntul, aerul și apa nu pot fi sterilizate de microorganismele care le populează.

De aceea, singura conduită corectă constă dintr-o vigilență permanentă în lupta împotriva infecțiilor și a noilor lor aspecte etiologice, clinice și epidemiologice.

În profilaxia și terapia bolilor infecțioase, rămîne deci un cîmp imens de lucru, de cercetări de laborator și de supraveghere clinică și epidemiologică. Este vorba de un domeniu în care țara noastră a obținut în ultimele 3 decenii realizări, care o situează la nivelul țărilor dezvoltate și a contribuit totodată[12], prin savanți de renume ca Babeș, Cantacuzino, Levaditi, Ionescu-Mihăești, Nicolau, Ciucă și alții, la progresul cunoștințelor și al mijloacelor de luptă împotriva acestor boli, pe plan mondial.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDJAPARIDZE, O. G. — Vakținoprofilaktika cori, *Med. Virusol.*, 1977, 3, 7.
2. AUBERTIN, J. și colab. — L'infection au cours des cancers, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1977, *35*, 409.
3. ANAND, A. și colab. — Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis, *New Engl. J. Med*, 1987, *316*, 183.
4. BALȘ, M. — Introducerea în studiul bolilor infecțioase, Ed. medicală, București, 1958.
5. BALTAZARD M. — Declin et déstin d'une maladie infectieuse: la peste, *Bull. Org. Mond. Santé*, 1960, *23*, 247.

Scanned with OKEN Scanner

ternațional de boli infecțioase, Varna, 1978, vol. I, p. 362.
45. VOICULESCU, M., GOLAESCU, MARIA — Modificări în patologia infecțioasă după introducerea substanțelor antimicrobiene, *Med. interna (Buc.)*, 1961, *6*, 857.
46. VOICULESCU, M. — Patologia infecțioasă actuală. Prevalență și profil, *Viața med.*, 1978, *10*, 433.
47. VOICULESCU, M. — Situația actuală a malariei pe glob și consecințele care rezultă, *Viața med.*, 1978, 7, 289.
48. VOICULESCU, M. — Tendințe și perspective în terapia infecțiilor, *Viața med.*, 1980, *27*, 97.
49. VOICULESCU, M. — Imunoterapia specifică și nespecifică în bolile infecțioase. În vol.: Al IV-lea Congres național de patologie infecțioasă, Iași, 17—19 sept. 1981.
50. WATERSON, A. P. — Infecții virale, altele decît rubeola, în cursul sarcinii, *Brit. med. J.*, 1979, 2, 564.
51. WEINSTEIN, L. — Infections Diseases: retrospect and reminiscence, *J. infect. Dis.*, 1974, *129*, 480.
52. ZINSSER, H. — Rats, Lice and History, London, 1942.
53. * * * — Aseptic Metods in the Operating Suite, *Lancet*, 1968, I, 763, 831.
54. * * * — Lutte contre les maladies infectieuses: le programme de L'O.M.S. prend forme, *Chronique O.M.S.*, 1978, *32*, 399.
55. * * * — Les maladies tropicales, *Chroniques O.M.S.*, 1978, *32*, 180.
56. * * * — Après l'éradication de la variole, la surveillance continue, *Chronique O.M.S.*, 1982, *30*, 91.
57. * * * — Rickettsioses: un problème de morbidité persistant, *Bull. Org. mond. Santé*, 1982, *60*, 693.
58. * * * — SIDA, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1988, *37*, 694.
59. * * * — World Malaria Situation 1985, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1987, *65*, 740.

2

AGENȚII INFECȚIOȘI

Agenții infecțioși sînt organisme din mediul înconjurător (virusuri, rickettsii, micoplasme, bacterii, fungi, protozoare și metazoare), capabile să pătrundă și să se multiplice în organismul uman ori animal, provocînd variate reacții patologice: inflamatorii, degenerative, imunologice.

Unele din microorganisme din mediul înconjurător sînt patogene sau pot deveni patogene pentru ființa umană, altele numai în anumite condiții (patogenitate condiționată), iar cu altele organismul uman poate stabili reacții de conviețuire.

VARIATE RELAȚII ÎNTRE MICROORGANISMELE DIN MEDIUL AMBIANT ȘI FIINȚA UMANĂ

Încă din *perioada intrauterină,* ființa umană poate intra în contact cu variați *factori* din mediul înconjurător, *biologici, fizici* sau *chimici,* care acționează asupra embrionului sau fătului în diferite moduri, deseori cu efecte nocive, provocînd tulburări de organogeneză (malformații congenitale) sau chiar moartea și eliminarea acestuia.

În *perioada postnatală,* se stabilesc importante și variate relații între ființa umană și microorganismele din mediul înconjurător. Unele pot fi nocive pentru nou-născut, provocînd infecții grave, adesea mortale, cum sînt: unele virusuri (herpetic, respirator sincițial, gripal) și bacterii (stafilococi, streptococi, bacili gramnegativi).

Cu cea mai mare parte a microorganismelor patogene (bacilul tetanic, fungi ca Histoplasma, care se găsesc în sol, variate virusuri și bacterii), ființa umană poate veni numai incidental în contact și mai tîrziu în cursul vieții.

Cu anumite microorganisme, ființa umană ajunge în contact strîns, stabilind relații de conviețuire. Imediat după naștere, se produce o invazie treptată a tegumentului și a majorității mucoaselor cu variate microorganisme, care alcătuiesc *microflora normală a organismului* respectiv. Există, astfel, o microfloră normală a cavității bucale, a tubului digestiv, a căilor respiratorii (tabelul I), a cărei conservare în limitele unei comunități constante („biocenoză") prezin-

Scanned with OKEN Scanner

tă importanţă pentru sănătate[1, 7]. Cu mari precauţii, se pot obţine experimental *animale gnotobiotice* sau *axenice*, adică animale crescute steril *(germ-free animals)*[7].

Cu o parte din microorganismele care îl populează, organismul uman stabileşte relaţii de *simbioză*, în care convieţuirea devine folositoare pentru ambii parteneri (de ex., sinteza unor vitamine de către unii coliformi intestinali). Cu cea mai mare parte din microorganismele parazitare, care alcătuiesc microflora normală, relaţiile sînt de *comensualism* (germeni comensuali), prin care aceştia depind în mod nutriţional de gazdă fără a-i crea prejudicii. Această convieţuire exprimă însă un echilibru instabil, care poate fi uşor tulburat. Factorii variaţi (din mediul extern sau din organismul-gazdă) pot modifica aceste relaţii, astfel încît unele microorganisme din flora normală pot deveni patogene: *microorganisme condiţionat patogene* („oportuniste"). Este suficientă o scădere a rezistenţei sau o soluţie de continuitate pe tegument, pentru ca unele dintre aceste microorganisme să provoace acţiuni nocive locale sau generale. Exemple: *intervenţii dentare pe focare septice* (posibilitate de bacteriemie şi endocardită); acţiunea fusiformilor şi spirililor din cavitatea bucală, care pot provoca *stomatită* sau *anginăfuso-spirilară;* intervenţia unor antibiotice prin perturbarea microflorei intestinale, cu apariţia de *dismicrobisme*, uneori cu tablouri morbide grave, ca enterocolita stafilococică post antibiotice, micoze digestive etc.

Relaţia este de *parazitism*, cînd este vorba de microorganisme, care nu se pot dezvolta decît în organismul omului sau al unor animale şi în dauna acestora.

Microorganismele patogene pătrund în ţesuturile organismului-gazdă, unde se multiplică şi determină tulburări morfologice sau/şi funcţionale.

Un mic număr de microorganisme din microflora normală sînt constant şi iremediabil patogene. Lipsa lor de acţiune patogenă imediată poate să depindă de imposibilitatea de a aborda poarta de intrare convenabilă. Simpla prezenţă de microorganisme patogene pe suprafaţele epiteliale ale organismului-gazdă, fără ca ele să se multiplice, înseamnă numai situaţia de *contaminare* şi nu de infecţie. Pentru a se realiza *starea de infecţie*, este nevoie de *pătrunderea* şi *de multiplicarea microorganismelor patogene în ţesuturile organismului-gazdă*. Infecţia nu este urmată în mod obligatoriu de *starea de boală*. În funcţie de reactivitatea şi de starea de receptivitate sau de rezistenţă a organismului-gazdă, în urma infecţiei pot rezulta consecinţe variate. Astfel, cînd răspunsul organismului-gazdă faţă de multiplicarea germenilor rămîne la nivel umoral şi celular, rezultă starea de *infecţie inaparentă*. Această situaţie survine extrem de frecvent în practică, încît într-o populaţie vor exista, în mod constant, *purtători de germeni patogeni*, care nu prezintă semne de boală. Incidenţa lor poate fi destul de mare (de ex., purtătorii de stafilococi patogeni reprezintă 20—60% din populaţie; cei de pneumococi 40%; cei de H. influenzae 80—90%; de streptococi beta-hemolitici grup A 3—10% etc.).

Starea de boală apare cînd rezistenţa organismului faţă de infecţie este depăşită şi survin tulburări funcţionale şi/sau leziuni anatomice.

Calitatea unui microorganism de a fi patogen depinde de mai mulţi factori. Agentul infecţios, cauza primară şi indispensabilă în declanşarea infecţiei, nu este capabil el singur să determine starea de boală, pentru aceasta fiind nevoie şi de o anumită predispoziţie şi calităţi din partea organismului-gazdă, la care se pot adăuga şi factori din partea mediului extern. Deşi nici unul din componen-

Scanned with OKEN Scanner

ții acestor interrelații nu poate fi denumit totdeauna cel mai important, totuși, fiecare poate fi deosebit de important într-o situație dată. *Complexitatea acestor interacțiuni dintre organismul-gazdă, microorganismul patogen și factorii de mediu explică variatele și multiplele aspecte infraclinice și clinice ale infecției.*

FLORA MICROBIANĂ NORMALĂ A ORGANISMULUI

(tabelul I)

Flora normală a tegumentului este supusă unor variații, în funcție de contactul cu mediul înconjurător și de apropierea de orificiile cavităților mucoasei. Temporar, tegumentul poate fi contaminat cu germenii coliformi, stafilococi patogeni rezistenți la antibiotice etc.

Flora normală a mucoasei nazale: stafilococi aurii și albi, streptococi, corinebacterii, pneumococi și variate bacterii gramnegative.

Flora cavității bucale și faringelui este bogată în variați coci și bacili grampozitivi și gramnegativi, aerobi și anaerobi, fungi și uneori micoplasme.

Flora normală a tractului digestiv variază după segmente. În esofag, se întîlnesc temporar germeni înghițiți odată cu saliva sau cu alimentele, în timp ce în stomac, din cauza acidității pronunțate, flora microbiană este practic absentă. În condiții de pH crescut (neoplasme), se pot instala în stomac bacili și apoi coci grampozitivi. Intestinul subțire, avînd un mediu alcalin, permite existența unor variați coci și bacili grampozitivi și gramnegativi. Flora din colon este compusă, la sugar și copilul mic, din bacterii grampozitive aerobe și anaerobe, care pot trăi într-un mediu cu pH acid *(Lactobacillus bifidus)*. La copilul mare și la adult, colonul se populează treptat cu o populație microbiană „coliformă", constînd din diferiți bacili gramnegativi (enterobacteriacee, piocianic), anaerobi (Bacteroides, clostridii, enterococi, fungi etc.). Bacteriile anaerobe sînt de peste 1 000 ori mai numeroase decît bacteriile aerobe în colon, concentrația lor ajungînd la 10^8—10^{10} pe gram de materii fecale. Flora din colon mai poate cuprinde (temporar) și virusuri (enterovirusuri, rotavirusuri, adenovirusuri etc.), care pot polua apele de canal, bazinele etc., în care ajung excretele umane.

Administrarea de antibiotice cu spectru larg, mai ales neomicină, face să scadă considerabil populația microbiană din colon, dar după 7—10 zile încep să se multiplice și să domine bacteriile rezistente (stafilococi, enterococi, proteus, piocianic, fungi).

Flora normală a vaginului (pH acid) este dominată de lactobacili (*L. acidophilus*=bacilii Döderlein), la care se adaugă o floră mixtă compusă, în proporții variabile, din coci, clostridii (*Cl. perfringens*), Listeria și alte microorganisme. Predominanța lactobacililor menține un pH acid vaginal, prin acțiunea lor asupra carbohidraților (glicogenul vaginal), asigurînd un mediu nefavorabil multiplicării altor germeni (patogeni). Mucusul cervical are o acțiune bactericidă datorită lizozimului.

AGENȚII INFECȚIOȘI

Agenții cauzali ai bolilor infecțioase (microorganisme patogene) sînt foarte numeroși, fiind astăzi în cea mai mare parte bine studiați și cunoscuți. În cele ce urmează, microorganismele patogene pentru om vor fi prezentate în ordinea crescîndă a complexității organizării lor, în următoarele mari grupe: *virusuri, chlamidii, micoplasme, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare, metazoare.*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL I

Microflora normală a tegumentului și a mucoaselor
(combinat după E. Pulaski[9]; G. Bornside și colab.[1]; G. Sturza[12]; Mackowiak[7])

Denumirea germenilor	*Tegument*	*Nas*	*Cavitate bucală și faringe*	*Intestin subțire*	*Colon*	*Vagin*
Bacterii						
Coci						
Stafilococ auriu	±	+	+	+	+	+
Stafilococ alb (epidermidis)	+	+	+	+	+	+
Streptococ beta-hemolitic (grup A)	±	±	±		±	±
Streptococ alfa-hemolitic (Str. viridans)	±		+	+	+	+
Streptococ grup D (enterococ)	+		+	+	+	
Streptococi anaerobi			+	+	+	+
Pneumococ		±	±			+
Neisseria spp.		+	+			
Veillonella		+	+		+	±
Bacili						
Cl. perfringens			+	+	+	+5%
Cl. tetani					+	
Lactobacillus						
— anaerobi (Bifidobacterium)						
— anaerobi (L. acidophilus)			+	+	+	+
Difteroizi aerobi și anaerobi (Corynebacterium)	+	+	±			±
Micobacterii	+	±	±		+	
Esch. coli	±		+	+	+	+
Proteus		±	±		+	+
Pseudomonas	±	+	±	+	+	
Mimeae	+	+	±	+	±	+
Klebsiella		+	+		+	+
Aerobacter				+		
Salmonella					±	
Haemophilus		+	+			
Bacteroides			+	+	+	+
Fusobacterium		+	+		+	±
Spirili	+	+	+		+	+
Mycoplasma		+	+			+
Fungi						
Candida albicans	±		±		+	+
Nocardia			±		+	
Pityrosporum	+					

La acestea, este posibil ca în curînd să se adauge o nouă clasă de agenți infecțioși, constituită de *prioni.*

Prioni: o nouă clasă de agenți infecțioși?

Începînd după 1980, s-au adus unele dovezi despre existența unor agenți infecțioși neobișnuiți, denumiți *prioni* și constituiți dintr-o *particulă proteinică cu caracter infecțios,* lipsită de acid nucleic, ceea ce ar constitui o nouă dogmă, revoluționară în biologie. Această particulă proteinică infecțioasă posedă și alte caractere neobișnuite: rezistență la variați factori fizici și chimici, care inactivează virusurile (raze UV, pH acid, temperatură înaltă, detergenți, solvenți organici). Proteina denumită *PrP,* are o greutate moleculară de 27 000—30 000 și o structură filamentoasă (fibrile) de 100—200 nm lungime și de 10—20 nm grosime. Acești prioni, cum i-a denumit Prusiner[10], sînt agregabili și dacă sînt colorați cu roșu de Congo, emit o culoare verzuie și birefringență (caractere pentru amiloid)[2]. Acest aspect caracterizează *boala Alzheimer* (demență senilă), cu tabloul neuropatologic dominat de amiloid[2]. Prionii sînt capabili de a se reproduce.

Se consideră că *prionii* ar fi agenții etiologici ai unor boli, considerate pînă acum că ar fi provocate de unele virusuri neconvenționale (virusuri lente) și anume: *boala Creutzfeldt-Jacob, boala Kuru, boala Alzheimer* (toate trei boli umane) și boala *scrapie* (la capre și oi). Toate aceste boli se caracterizează prin leziuni degenerative în sistemul nervos central, iar clinic printr-o incubație lungă (ani, decenii) și demență progresivă; neuropatologic, se constată pierderi de neuroni, vacuolizări și hipertrofie de astrocite. Sistemul nervos central nu prezintă semne de inflamație sau de infecție virală. Pentru boala Creutzfeldt-Jacob s-a probat transmisibilitatea și contagiozitatea pentru cei din jur. Prionii din această boală au o lungime de 50—150 nm și o grosime de 8—16 nm și față de aceștia s-au obținut seruri anti-, cu anticorpi specifici. Recent, s-a reușit să se determine gena umană pentru proteina prionică (clonare și secvența aminoacizilor)[13].

Dacă ipoteza prionilor, ca agenți infecțioși, constituiți numai dintr-o proteină infecțioasă, fără acid nucleic, se va confirma, o nouă clasă de agenți infecțioși va trebui constituită, odată cu o revoluție în biologia moleculară[11].

VIRUSURI*

Virusurile, grupă importantă de agenți infecțioși pentru om, animale, plante și chiar pentru bacterii (bacteriofagi) sînt cele mai mici structuri biologice, care conțin codificate într-un volum extrem de mic toate informațiile necesare pentru reproducere. Virusurile se deosebesc radical, prin cîteva caractere importante, de celelalte microorganisme. După Lwoff, *virusurile sînt entități nucleoproteinice infectante, potențial patogene, posedînd un singur tip de acid nucleic* (ARN sau ADN), *reproduse din materialul lor genetic, incapabile de creștere și de diviziune prin fisiuni binare și lipsite de sistemul Lipmann* (sistem enzimatic, care transformă energia potențială a substanțelor nutritive în forme energetice, necesare pentru sinteza și producția unei organizări specifice).

---

* *Viroizii,* constituiți din acizi nucleici cu greutate moleculară mică (10^5 daltoni), au proprietăți de agenți infecțioși. Foarte mici ca dimensiuni, ei nu sînt imunogenici, ceea ce face ca bolile respective să progreseze inexorabil. Nu se cunosc boli umane provocate de viroizi.

Scanned with OKEN Scanner

Dimensiunea virusurilor variază de la 20 nm, care aparține celor mai mici virusuri (virusul poliomielitic și altele), la dimensiunea de 250—300 nm a poxvirusurilor (virusul variolic etc.). Dimensiunea virusurilor nu poate stabili totuși o frontieră față de celelalte microorganisme (micoplasmele, chlamidiile, chiar unele bacterii sînt tot atît de mari, ca și virusurile cele mai mari).

Filtrabilitatea este, de asemenea, un caracter uzual al virusurilor (dar care se constată și la micoplasme și la unele rickettsii).

Forma particulei virale (virion) variază, putînd fi: sferică sau ca un bastonaș, ca un glonte, ca o cărămidă (patrulateră) etc.

Structura. Virusul este format din acid nucleic și din proteine sau lipoproteine. Spre deosebire de celelalte microorganisme, *virusul conține numai un singur tip de acid nucleic:* ARN sau ADN. Particula virală (virionul) este compusă din *nucleotid*, porțiunea centrală („miez", „core"), compusă din acid nucleic, în proporție de 1—30% din virion, și din *capsidă*, înveliș de proteină, protector aranjată în subunități morfologice, denumite *capsomere*. Unele virusuri mai posedă la exterior o membrană de lipoproteine, care acoperă capsida; cele care nu o posedă se spune că au o capsidă nudă. Capsomerele se grupează după anumite scheme distingîndu-se următoarele 3 forme de simetrie:

a) *Capsida cu simetrie cubică* este cea mai frecventă: tetraedru regulat (4 fețe), dodecaedru (12 fețe) sau icosaedru (20 fețe).

b) *Capsida cu simetrie helicoidală* are subunitățile proteice angajate pe o spirală în jurul acidului nucleic. La microscopul electronic, o astfel de capsidă apare ca un tub.

c) *Simetrie complexă.*

Simetria nucleocapsidei constituie un criteriu în clasificarea virusurilor. Numărul de capsomere, constant pentru fiecare virus (de ex., 252 pentru adenovirus), constituie un alt criteriu în clasificare.

Virusurile mari conțin, în interiorul lor, *proteine cu activitate polimerazică.*

Acidul nucleic este purtător și transmițător al informațiilor genetice și posedă capacitatea infectantă a virusului. Infectivitatea acizilor nucleici constituie o noțiune importantă în virusologie. Învelișul proteic (sau/și lipoproteic) servește mai ales pentru ca particula virală să adere de celula atacată, pentru a o perfora și a favoriza intrarea în interiorul celulei a acidului nucleic propriu al virusului.

Replicarea. Pentru înmulțirea lui, virusul furnizează numai materialul genetic, iar celula-gazdă mecanismul energetic și de biosinteză. Replicarea virusului se petrece în *5 stadii* succesive: atașarea de celulă; pătrunderea în celulă; eliminarea învelișului și eliberarea de acid nucleic; înmulțirea propriu-zisă, prin sinteza de noi proteine și acid nucleic viral; maturarea (apariția de noi virioni în celulă); eliminarea virionilor nou-formați, cu dezintegrarea și moartea celulei-gazdă (sau numai alterarea acesteia).

Ciclul de replicare variază pentru fiecare virus (8—16 ore pentru virusul poliomielitic).

Virusurile se cultivă pe oul embrionat (variolic, vaccinal, herpetic, gripal) sau *în culturi de țesuturi* (umane și de maimuță). Multiplicîndu-se în culturile de țesuturi, virusurile determină: efect citopatic, apariția de antigen fixator de complement sau de hemaglutinine, inhibiția metabolismului celular. Unele virusuri (gripal, parainfluenza) provoacă adsorbția eritrocitelor de celulele infectate (hemadsorbție) înainte de a deveni vizibil efectul citopatic.

Clasificarea. Nomenclatura și clasificarea virusurilor sînt încă în discuție deși li s-au consacrat 2 în-

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea virusurilor de importanță pentru om

TABELUL II

Familia	Virusuri componente (de importanță umană)	Acid nucleic	Capsida		Nr. capsomere	Mărimea virionului (în nm)	Observații
			Simetrie	Înveliș			
1	2	3	4	5	6	7	8
A. Virusuri ADN *Parvoviridae* (fost Picodna) cu 3 genuri: — Parvovirus — Adenoasociat — Densovirusuri	Virus adenoasociat	ADN (o spirală)	Cubică (icosaedric)	—	32	20	a) Autoreplicare b) Defective
Papovaviridae Papiloma	Virusurile papiloamelor umane (veruceae vulgares, condylomata acuminata, papiloame laringiene)	ADN (dublă spirală)	Cubică	—	72	40—50	Unele virusuri Papova sînt oncogene
Polioma	Virusul JC și BK izolat din leucoencefalita multifocală progresivă						Aici aparține și virusul SV40 al maimuțelor (contaminare posibilă în vaccinuri vii)
Adenoviridae	Adenovirusuri umane (34 serotipuri)	ADN (dublă spirală)	Cubică	—	252	75	Există și adenovirusuri animale
Herpetoviridae	Herpes virus hominis 1 Herpes virus hominis 2 Virusul varicelozosterian Virusul Epstein-Barr Virusul citomegalic	ADN (dublă spirală)	Cubică	Da	162	150	Virusuri animale importante: Virusul pseudorabiei (Aujeski) Virusul Marek (tumori maligne la păsări) Virusul herpes B al maimuțelor Unele herpetovirusuri sînt oncogene

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul II

1	2	3	4	5	6	7	8
Poxviridae (virusuri pox)	Virusul variolic (variola major) Virusul variolei minor (alastrim) Virusul vaccinal Virusul vaccinei vacilor Virusul paravaccinei Virusul molluscum contagiosum Virusul ectimei infecțioase (Orf)	ADN (dublă spirală)	Complexă	Nu	—	230—300	Caracteristic: multiplicare și leziuni în celulele tegumentului Important pentru om: virusul variolei maimuțelor
Hepadnaviridae	Virusul hepatitei B	ADN	Cubică		?	42 (particula Dane= virion complet)	Conține 3 antigene: HBs; HBc; HBe
B. **Virusuri ARN** *Reoviridae*	Rotavirusuri (4 serotipuri) (Orbivirusuri) Reovirusuri (3 tipuri)	ARN (dublă spirală)	Cubică	Nu		60—65 75—80	Agenți ai unor diarei acute
Picornaviridae	Enterovirusuri: — Poliomielitic (3 tipuri) — Coxsackie (30 tipuri) — ECHO (34 tipuri) — Alte enterovirusuri recent izolate (68, 69, 70 și 71) Rinovirusuri (peste 30 serotipuri) Calicivirusuri (virusul exantemului veziculos) Virusul encefalomiocarditei (Mengo, SK)	ARN (o spirală)	Cubică	Nu		20—30	Foarte răspîndite Variate tablouri clinice
	Virusul hepatitei A				32	27	Recent clasificat printre picornavirusuri

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul II

1	2	3	4	5	6	7	8
Togaviridae[19]	Alfavirusuri (arbovirusuri A): — Virusul Sindbis — Virusul O'nyong-nyong — Virusul Chikungunya — Virusul encefalitei ecvine (Vest și Est) — Virusul encefalitei de Venezuela etc. Flavivirusuri (abrovirusuri B): — Virusul febrei galbene — Virusul denga — Virusul encefalitei japoneze St. Louis — Virusul encefalitei de căpușe — Virusul encefalitei West-Nile — Virusul encefalitei pădurii Kyasanur ș.a. — Virusul Ntaya Rubivirusuri: — Virusul rubeolic	ARN (o spirală)	Cubică	Da		40—70	Toate alfavirusurile se transmit prin țînțari Se transmit prin țînțari, căpușe, sau fără intermediul artropodelor
Bunyaviridae (grupul C de arbovirusuri; aprox. 80 de virusuri)	Virusul febrei papataci Virusurile din grupul Bunyamwera Grupul Bwambo etc.	ARN					
Coronaviridae	Coronavirusuri umane (3 serotipuri)	ARN	Probabil helicoidală	+		Aprox. 100	Boli respiratorii (la adult) Există și coronavirusuri animale (TBV etc.)
Ortomyxoviridae	Virusul gripal A (A_0, A_1, A_2) Virusul gripal B Virusul gripal C	ARN	Helicoidală	+		90—100	În aceeași familie — virusuri gripale ale animalelor

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7	8
Paramyxoviridae	Virusuri paragripale (4 tipuri) Virus urlian Virus rujeolic Virus respirator sincițial	ARN	Helico-idală	+		150—300	Alte virusuri (animale): — Virusul bolii Newcastle — Virusul distemper etc.
Rabdoviridae	Virusul rabic Virusul stomatitei veziculoase	ARN	Helico-idală	+		70—200	
Arenaviridae (cuprind unele arbovirusuri)	Virusul coriomeningitei limfocitare Virusul Lassa Virusul Junin Virusul Machupo Virusul Tacaribe Virusul febrei hemoragice din Extremul Orient	ARN	?	—		50—150	
Retroviridae Oncornavirusuri Lentivirusuri	Virusul leucemiei cu celule păroase Virusul HIV (al imunodeficienței umane tip 1 și tip 2)	ARN		+		100—120	Virusul sarcomului Rous; virusul leucemiei aviare; virusul leucemiei feline Virusul visna, virusul encefalitei caprine Virusul simian STLV

C. **Virusuri neclasificate**
Virusurile hepatitei non A-non B (NANB)
Tuburnavirusuri: Virusul Marburg
Virusul Ebola

Scanned with OKEN Scanner

truniri pe plan internațional (1971 și 1976).

Clasificarea cea mai utilizată folosește drept criteriu *proprietățile fizico-chimice ale virusurilor:* tipul de acid nucleic (ADN sau ARN), mărimea și morfologia virusului, simetria capsidei, stabilitatea la eter (indicînd prezența sau absența învelișului conținător de lipide), numărul de capsomere. Subîmpărțiri ulterioare se fac pe criterii de antigenicitate (serologice) (tabelul II).

O altă clasificare ține seama de *modul de transmitere,* distingîndu-se următoarele grupe:

1. *Virusuri respiratorii* (adenovirusuri,, rinovirusul, virusul gripal etc.).
2. *Arbovirusuri* (virusuri transmise prin artropode, cuprinzînd virusuri aparținînd familiilor Togaviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae etc., care produc encefalite, febra galbenă, febrele hemoragice și alte boli).
3. *Enterovirusuri* sau virusuri de transmitere fecal-orală (virusul polio, hepatitic A, rotavirusuri, reovirusuri etc.)[6].
4. *Virusuri de transmitere venerian*ă (virusul herpes 2 etc.).
5. *Virusuri de transmitere prin inoculări și plăgi* (virusul rabic, virusul hepatitic B).

CHLAMIDII

Genul *Chlamydia** (familia *Chlamydiaceae,* ordinul II *Chlamydiales)* cuprinde o serie de microorganisme, odinioară denumite „virusuri mari", din cauza parazitismului lor strict intracelular. Ulterior, chlamidiile au fost scoase din categoria virusurilor adevărate, întrucît prezintă deosebiri esențiale față de acestea, și anume:

— prezența ambilor acizi nucleici (ARN, ADN);

— multiplicare prin diviziune binară;

— dimensiuni relativ mai mari (250—500 nm);

— sensibilitate la antibiotice (tetracicline, cloramfenicol);

— posedarea unor antigene fixatoare de complement, specifice de grup;

— prezența de peptidoglican, componentă caracteristică a peretelui bacterian.

La acestea, se adaugă și alte caractere: producerea de incluzii citoplasmice caracteristice (patognomonice prin aspectul lor).

Structural, chlamidiile se apropie mai mult de bacterii (prin compoziția peretelui celular, prezența de ribozomi, sinteza de acid muramic și prezența unor enzime pentru sinteza acizilor și proteinelor). Chlamidiile sînt lipsite însă de mecanisme generatoare de energie, prin care rămîn dependente de celulele-gazdă („paraziți energetici"). Chlamidiile sînt gramnegative.

Prin aceste caractere, chlamidiile se situează între virusuri și bacterii.

Chlamidiile sînt azi recunoscute ca importanți agenți patogeni.

În grupul *Chlamydia,* se recunosc 2 specii:

a) *Chlamydia psittaci,* agent al ornitozei, microorganism extrem de răspîndit în natură, la păsări și la unele animale (clasa Avia și clasa Mammalia). La om, determină infecții respiratorii, sub formă de pneumonii, uneori extrem de severe (psitacoza, ornitoza).

b) *Chlamydia trachomatis* cuprinde mai multe serotipuri, care determină: trahomul, uretrita cu incluziuni, limfogranulomatoza benignă (venerian*ă*), pneumonia sugarilor.

MICOPLASME

Micoplasmele constituie un grup particular de microorganisme, care prin răspîndirea lor mare în natură dețin un rol patogen important pen-

* Denumiri vechi: *Bedsonia, Neoricketsia, Miyagawanella, Pararickettsia.*

Scanned with OKEN Scanner

tru om. În trecut, au fost cunoscute incert și sub variate denumiri: agentul pleuropneumoniei bovideelor (Nocard și Roux, 1898); Pleuropneumonia Like-Organisms (PPLO), după Klienemberger și Steabben (1937); microorganismul descris de Eaton în 1944, ca responsabil de o mare parte a pneumoniilor atipice. În 1956, acest grup de microorganisme (circa 15 specii dintre care 4 tipuri umane) au fost reunite în ordinul *Mycoplasmatales*, cu familia *Mycoplasmataceae* și un singur gen: *Mycoplasma*. După cunoscuta clasificare Bergey* (1974)[3], micoplasmele sînt cuprinse între bacterii în partea a 19-a, clasa *Mollicutes*, ordinul *Mycoplasmatales*, cu 2 familii:

a) Familia *Mycoplasmataceae*, cuprinzînd 5 specii umane: *Mycoplasma pneumoniae*, cert patogenă pentru om, și altele potențial patogene sau saprofite (*M. hominis*, *M. pharyngis*, *M. salivarium* și *M. fermentans*), precum și alte specii proprii animalelor.

În această familie, s-a deosebit genul *Ureaplasma*, cu specia *U. ureolyticum* (micoplasma T) cu subspecii și serotipuri, agenți ai unor uretrite și infecții genitale feminine.

b) Familia *Acholeplasmataceae*, cuprinzînd specia *Acholeplasma laidlawii* și altele, larg răspîndite în natură, dar pentru om probabil saprofite (microflora normală).

Micoplasmele sînt microorganisme extrem de mici (în medie 150 nm), fiind mai mici ca unele virusuri și filtrabile, putînd duce o existență independentă de alte celule (ceea ce le deosebește de virusuri). Ele sînt extrem de pleomorfe și *nu au perete celular* (ceea ce le deosebește de bacterii) și le conferă rezistență față de antibioticele care acționează pe peretele celular (betalactamine). Micoplasmele sînt sensibile la tetracicline și la macrolide. Micoplasmele cresc pe medii artificiale (agar îmbogățit cu ser de animal și extract de drojdie de bere), cu colonii avînd aspect de „ouă-ochiuri". Se colorează cu Giemsa (vezi și cap. 67).

* O nouă ediție, în 4 volume, a acestei cărți de taxonomie: *„Bergey's Manual of Systematic Bacteriology"*, apare începînd din 1984.

RICKETTSII

Rickettsiile ocupă, prin caracterul lor, o poziție intermediară între virusuri și bacterii. Ele sînt microorganisme pleomorfe (bacilare, sferoidale sau în formă de halteră), cu structură apropiată de a bacteriilor (perete bacterian, enzime cu rol în metabolismul lor). Dimensiunea lor variază între 300 și 1 000 nm. Sînt sensibile la antibioticele cu spectru larg (tetracicline, cloramfenicol). Rickettsiile se apropie de virusuri prin modul de multiplicare și culturi (parazitism intracelular obligatoriu cu excepția speciei *R. quintana*). Există numeroase specii de rickettsii patogene pentru om transmise prin intermediul unor artropode (vezi și cap. 102).

Rickettsiile fac parte din familia *Rickettsiaceae*, care cuprinde 3 genuri:

a) Genul *Rickettsia*, cu speciile *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. mooseri*, *R. akari*, *R. conori*, *R. orientalis* etc.

b) Genul *Coxiella*, cu specia *Coxielle (Rickettsia) burneti*, de asemenea un parazit obligatoriu intracelular, avînd însă o rezistență prelungită în mediul extracelular.

c) Genul *Rochalimaea*, care prezintă capacitatea de a crește extracelular. Specia cea mai importantă este *Rochalimaea (Rickettsia) quintana*.

În familia *Rickettsiaceae*, mai sînt cuprinse încă 2 triburi: *Ehrlicheae* (cu specii: *Erlichia*, *Neorickettsia* etc.) și *Wolbachieae*.

Scanned with OKEN Scanner

Bacteriile sînt organisme unicelulare alcătuind regnul *Procaryotae*. În *clasificarea* lor, așa cum apare în ediția a 8-a a manualului Bergey (1974), ele sînt orînduite în mai multe *părți, ordine, familii, genuri* și *specii*, ținînd seama de următoarele criterii: *configurație* (coci, bacili, forme curbate), *proprietăți tinctoriale* (grampozitivi, gramnegativi, tulpini acidorezistente), *toleranță la oxigen* (anaerobi, facultativ anaerobi și aerobi), *mobilitate, capsulogeneză, sporogeneză*.

În tabelul III, este redată *clasificarea* principalelor bacterii importante pentru om (după Bergey)[3].

Morfologic, ca profil, bacteriile pot fi: *coci* (sferice), *bacili* (bastonașe), *spirochete* (spiralate).

Structura lor este bine cunoscută, cuprinzînd:

— *peretele celular* (unele bacterii au și o *capsulă*);
— *membrana citoplasmică* și regiunea periplasmică;
— *citoplasma* cu *ribozomi*;
— *nucleotid* (regiunea nucleară).

Unele bacterii posedă *mezozomi, incluzii*, iar unele prezintă la exterior *flageli* sau *pili*.

Pentru a produce starea de infecție sau aceea de boală, bacteriile dispun de o serie de factori.

Infecțiozitatea este facultatea unui germen de a pătrunde într-un organism receptiv și de a se multiplica în țesuturile acestuia. Unii germeni posedă o *putere invazivă* deosebită, adică facultatea de a învinge rapid apărarea locală și de a pătrunde în organism în circulația sanguină. Unii germeni au o mare putere invazivă (streptococii betahemolitici grup A, unii stafilococi), pe cînd alții (bacilii difterici și tetanici) rămîn cantonați la poarta de intrare, acționînd prin exotoxine.

O importanță deosebită în procesul infecțios îl au *factorii de colonizare* și *factorii de multiplicare* (virulența). Factorii de colonizare constă, din partea bacteriilor, din *adezine*, glicoproteine denumite *fimbrii*, la bacteriile gramnegative, și *fibrile*, la cele grampozitive, iar din partea celulelor epiteliale ale organismului din *receptori*, cu structuri chimice variate.

Multiplicarea bacteriilor *in vivo* este determinată de posibilitățile de adaptare ale acestora, la nivelul țesuturilor gazdei, precum și din acțiunea unor factori, denumiți (în general) *agresine:* enzime microbiene diverse (hemolizine, enzime proteolitice, hialuronidază, coagulaze, streptokinaze etc.), material capsular și substanțe toxice de metabolism. Agresinele interferează factorii bactericizi nespecifici, fagocitoza și promovează pătrunderea bacteriilor în țesuturi.

Patogenitatea reprezintă calitatea unui germen de a declanșa *fenomene morbide în organismul-gazdă*. Patogenitatea nu este legată, în mod direct, de infecțiozitate (sînt germeni cu mare infecțiozitate, dar cu patogenitate redusă). Patogenitatea variază, pentru același germen, în funcție de starea de rezistență diferită, mai puternică sau mai redusă a organismului-gazdă, precum și de alți factori, ca asocierile microbiene favorizante sau antagonice etc. Capsula pe care o posedă unele bacterii le conferă acestora o patogenitate crescută (probabil prin împiedicarea fagocitozei).

Virulența este o noțiune mai complexă, referindu-se atît la infecțiozitate, cît și la patogenitate, dar introducînd noțiunea de *grad*, adică facultatea de a determina *efecte patogene cu un mic număr de germeni*. Virulența se exprimă, de obicei, prin numărul de microorganisme necesare, în anumite condiții (standard) pentru a omorî 50% dintr-un grup

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Clasificarea bacteriilor de importanță patogenă pentru om
(După Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th ed. 1974)[1]

Partea și ordin	*Familia*	*Gen*
1	2	3
1. *Bacterii fototrofice* Ordinul I Rhodospiralles	Mai multe familii	
2. *„Gliding" bacteria* Ordinul I Myxobacteriales	4 familii	
3. *Bacterii cu teacă*		1. Sphaerotilus 2. Leptothrix 3. Streptothrix 4. Phragmidithrix 5. Genothrix 6. Clonothrix
4. *Bacterii înmugurinde și/sau cu accesorii*		17 genuri (Hyphomicrobium etc.)
5. *Spirochete* Ordinul Spirochaetales	Spirochaetaceae	I. Spirochaeta II. Cristispira III. Treponema IV. Borrelia V. Leptospira
6. *Bacterii spirilate și curbate*	Spirillaceae	I. Spirillium II. Campylobacter
7. *Bacili gramnegativi aerobi*	Pseudomonadaceae	I. Pseudomonas II. Xanthomonas III. Zooglea IV. Gluconobacter Genuri de afiliere incertă: Alcaligenes Acetobacter Brucella Bordetella Francisella Thermus
8. *Bacili gramnegativi aerobi, facultativ anaerobi*	I. Enterobacteriaceae	I. Escherichia II. Edwardsiella III. Citrobacter IV. Salmonella V. Shigella

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul III

1	2	3
		VI. Klebsiella VII. Enterobacter VIII. Haffnia IX. Serratia X. Proteus XI. Yersinia XII. Erwinia
	II. Vibrionaceae	I. Vibrio II. Aeromonas III. Plesiomonas IV. Photobacterium V. Lucibacterium Genuri de afiliere incertă: — Chromobacterium — Haemophylus — Pasteurella — Actinobacillus — Streptobacillus — Calymatobacterium — Cardiobacterium — Zymonas
9. *Bacili gramnegativi anaerobi*	Bacteroidaceae	I. Bacteroides II. Fusobacterium III. Leptotrichia
10. *Coci și cocobacili gramnegativi aerobi*	Neisseriaceae	1. Neisseria 2. Branhamella 3. Moraxella 4. Acinetobacter
11. *Coci gramnegativ anaerobi*	Veillonellaceae	1. Veillonella 2. Acidaminococcus 3. Megasphaera
12. *Bacterii chemolitotrofice* (gramnegative)	Nitrobacteriaceae Siderocapsaceae	13 genuri (Nitrobacter etc.) 4 genuri
13. *Bacterii producătoare de metan*	Metanobacteriaceae	3 genuri
14. *Coci grampozitivi* a) Aerobi și facultativ anaerobi	I. Micrococcaceae	I. Micrococcus II. Staphylococcus III. Planococcus
	II. Streptococcaceae	I. Streptococcus II. Leuconostoc III. Pediococcus IV. Aerococcus V. Gemella

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul III

1	2	3
b) Anaerobi	Peptococcaceae	I. Peptococcus II. Peptostreptococcus III. Ruminococcus IV. Sarcina
15. *Bacili formatori de endospori și coci*	Bacillaceae	I. Bacillus II. Sporolactobacillus III. Clostridium IV. Desulfotomaculum V. Sporosarcina
16. *Bacterii baciliforme grampozitive*	Lactobacillaceae	I. Lactobacillus Genuri de afiliere incertă: — Listeria — Erysipelothrix — Caryophanon
17. *Actinomicete și bacterii înrudite* Grupul coryneform de bacterii		Corynebacterium Arthrobacter și altele
	Propionibacteriaceae	I. Propionibacterium II. Eubacterium
Ordinul I Actinomycetales	I. Actinomycetaceae	I. Actinomyces II. Arachnia III. Bifidobacterium IV. Bacterionema V.
	II. Mycobacteriaceae	I. Mycobacterium
	III. Frankiaceae	
	IV. Actinoplanaceae	
	V. Dermatophylaceae	
	VI. Nocardiaceae	I. Nocardia II. Pseudonocardia
	VII. Streptomycetaceae	Streptomyces
	VIII. Micrononosporaceae	Mai multe genuri

de animale. Această doză este denumită *D.L. 50*.

Capacitatea toxigenă caracterizează în mod deosebit unele bacterii *(Cl. botulinum, Cl. tetani, C. diphteriae)*, care își datoresc patogenitatea lor, în mod aproape exclusiv, formării de *exotoxină*. Alți germeni posedă *endotoxine*, substanțe toxice intim legate de corpul bacterian, care sînt eliberate în jur prin liza bacteriei. De mare importanță pentru acțiunea lor patogenă sînt *endotoxinele germenilor gramnegativi*[13], care sînt lipopolizaharide complexe, puse în evidență prin lucrările lui A. Boivin și L. Mesrobeanu (efectuate în țara noastră între 1935 și 1940)[17]. Rolul acestor endotoxine în provocarea șocului infecțios de tip endotoxinic, ca și în realizarea altor tulburări și leziuni, este binecunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

FUNGI PATOGENI

Există cîteva mii de fungi (ciuperci, micete), însă numai aprox. 50 de specii dintre acestea sînt patogene sau condiționat patogene pentru om, cuprinse în grupul denumit „fungi imperfecți" (produc numai spori asexuați). Dintre aceștia se numără: genul *Candida, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans (Torula histolytica), Coccidioides immitis, Actinomyces israelii,* genul *Nocardia,* genul *Aspergillus* etc. *Actinomyces* deține o poziție particulară, avînd caractere care îl apropie de bacterii.

Fungii își datoresc *patogenitatea* lor mai puțin unor substanțe toxice (discutabile) și mai mult multiplicării lor locale (în diverse organe), prin care declanșează leziuni mecanice, necroze tisulare și reacții inflamatorii locale (abcese), la care contribuie și gradul de sensibilizare a organismului. Gravitatea micozelor generalizate (viscerale) rezultă și din slaba dezvoltare a imunității organismului parazitat față de fungi.

Infecția cu fungi poate fi de *origine endogenă* (fungi comensuali saprofiți, așa cum este *Candida albicans, Geotrichum, Actinomyces)* sau de *origine exogenă,* cu fungi existenți în natură (în sol, diverse animale), cum sînt *Histoplasma, Nocardia.*

Bolile determinate de fungi se împart în clinică în *micoze superficiale* sau *cutanate,* cu fungi aparținînd genurilor *Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton,* asociate preferențial în țesuturile bogate în keratină (unghii, păr, epiderm), și *micoze profunde* sau *sistemice.*

PROTOZOARE

Protozoarele sînt organisme unicelulare, cu o structură celulară complexă. Un mare număr de protozoare sînt responsabile de boli umane, și anume: *rizopode (Entamoeba histolytica), flagelate (Leishmania, Trypanosoma, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia), ciliate (Balantidium coli), sporozoare* (genul *Plasmodium,* cu speciile malariei umane; *Babesia; Toxoplasma gondii; Isospora; Cryptosporidium).*

După sediul principal al localizării, protozoarele patogene pentru om pot fi clasificate astfel:

a) Protozoare *intestinale (Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Giardia lamblia* etc.).

b) Protozoare care parazitează *sîngele* și *organele hematopoietice (Plasmodium, Babesia, Leishmania).*

c) Protozoare care afectează *țesuturi profunde (Toxoplasma, Pneumocystis carinii).*

METAZOARE

O serie de organisme particulare (în general viermi), ca *Trichinella spiralis* (agent al trichinelozei), *Schistosoma* (agent al schistosomiazei), *Ancylostoma duodenalis* și *Necator americanus* (agenți ai ankilostomiazei), *Paragonimus westermani* (agent al paragonimiazei), *Strongyloides* (agent al strongiloidozei) etc., sînt responsabile de boli extrem de răspîndite pe plan mondial (boli parazitare). Unele dintre ele evoluează ca o boală generală, febrilă, de tip infecțios, sever, altele sub formă de localizare intestinală (helmintiaze) sau cu diseminări organice, ca: cisticercoza (diseminare larvară de *Taenia*), hidatidoza, paragonimiaza.

BIBLIOGRAFIE

1. BORNSIDE, G. și colab. — Bacterial flora of human small intestine, *J. Amer, med. Ass.,* 1966, *196, 1,* 125.
2. BOCKMAN, J. M. și colab. — Creutzfeldt-Jacob disease prion protein in human brains, *New Engl. J. Med.,* 1985, *312,* 73.

Scanned with OKEN Scanner

3. BÎLBÎE, V., POSZGI, N. — Bacteriologie medicală, Ed. medicală, București, 1984 (vol. I), 1985 (vol. II).
4. BUCHANAN, R., GIBBONS, N. — Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, ed. a VIII-a, Williams-Wilkins, Baltimore, 1974.
5. CHANG, R. și colab. — Attributes of infectious agents. În: P. Hoeprich, Infectious Diseases, ed. a III-a, Harper-Row, Philadelphia.
6. CHALAPATI, V. R. și colab. — Human Viruses in Sediments, sludges and soils, *Bull. Wed Heth Org.*, 1986, *64*, 1.
7. MACKOWIAK, A. P. — The Normal Microbial Flora, *New Engl. J. Med.*, 1982, *307*, 83.
8. MESROBEANU, I., MESROBEANU, LIDIA — Toxinele germenilor gramnegativi, *Microbiol.* (Buc.), 1965, *5—6*, 461.
9. PULASKI, E. — Common Bacterial Infections, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1964.
10. PRUSINER, S. B. — Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie, *Science*, 1982, *216*, 136.
11. SPRIGGS, R. D. — Prions, Amyloid and Heresy, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 431.
12. STURZA, S. A. — Biocenoza normală a colonului și stabilitatea ei, *Microbiol. (Buc.)* 1966, *1*, 1,
13. YU-CH., LIAO și colab. — Human Prion Protein cDNA, *Science*, 1986, *233*, 364.

Scanned with OKEN Scanner

3

APĂRAREA FAȚĂ DE INFECȚII

Față de numeroși *agenți infecțioși*, care îl înconjoară, *organismul uman* se apără prin mijloace diverse, nespecifice și specifice, a căror activitate reunită exprimă capacitatea normală de apărare față de infecție: *rezistența față de infecție* (în conceptul cel mai larg). Termenul de *imunitate* are o semnificație mai restrînsă, cuprinzînd numai *răspunsul imun* al organismului.

Starea de rezistență la infecții este expresia unui îndelungat proces de evoluție și de adaptare pe plan filogenetic, la care se adaugă rezistența cîștigată în decursul vieții, în mod variabil, de fiecare organism, ca rezultat al întîlnirii cu variați agenți infecțioși din mediul înconjurător. Factorii genetici intervin, de asemenea, unele persoane prezentînd stări defective imunogenetice, cum este sindromul de lipsă de anticorpi sau alte deficiențe imune.

Rezistența naturală la infecții poate fi întărită sau completată prin *imunizare activă* sau *pasivă* (vaccinuri, seruri imune, imunoglobuline).

Componentele apărării antiinfecțioase sînt nespecifice și specifice și pot fi grupate astfel:

— *Bariera anatomică* (cutanată și mucoasă)

— *Sistemul fagocitar* (fagocite circulante și fixe)

— *Sistemul complement*

— *Limfokine* (cytokine)

— *Sistemul imun: imunitatea umorală* și *imunitatea celulară* (mediat celulară).

BARIERA ANATOMICĂ CUTANEO-MUCOASĂ

Integritatea anatomică a tegumentelor și mucoaselor constituie prima și cea mai importantă barieră naturală, față de agenții infecțioși.

Posibilități de pătrundere există totuși pentru unii germeni și prin *pielea* intactă. Linia continuă de apărare a tegumentului prezintă, în mod normal, puncte slabe la nivelul foliculilor piloși și al orificiilor glandulare (sudoripare și sebacee), care constituie porți de intrare potențiale pentru germenii patogeni (stafilococi,

Scanned with OKEN Scanner

streptococi). Un strat cornos mai dezvoltat și prezența unui înveliș gros mai abundent (ca pe nas) oferă o rezistență mai mare, în timp ce un tegument curățat pînă la iritare devine mai receptiv. Aceeași situație poate interveni pentru mucoase, prin îndepărtarea mucusului protector și traumatizarea lor, prin folosirea de spălături abundente cu soluții antiseptice, concentrate și iritante.

Un alt mecanism de apărare a tegumentului constă din *acțiunea de autosterilizare* a acestuia, datorată atît unui proces mecanic (căderea stratului celular superficial), cît și pH-ul acid al pielii (între 3 și 5), rezultat prin prezența unor acizi grași nesaturați (acid oleic) și a acizilor lactic și formic. Această din urmă calitate a tegumentului, care conferă rezistență față de variate infecții fungice ale tegumentului, apare după pubertate.

Mucoasele se apără prin: integritatea straturilor lor celulare, prezența de mucus, acțiunea mecanică de mișcare a cililor către orificiile naturale și de îndepărtare a germenilor, odată cu eliminarea mucusului sau a secrețiilor diverse (tuse, strănut, vărsături, peristaltism). Conjunctiva oculară se apără prin spălarea rapidă și continuă cu ajutorul lacrimilor, care conțin *lizozomul* (Fleming, 1922), o enzimă cu activitate bactericidă. Există lizozim și în secreția nazală, în salivă, în serul sanguin, în lichidul peritoneal etc., conferind mucoasei respective un grad de protecție față de marele număr de germeni, cu care aceștia vin în contact. Un alt mijloc de apărare a mucoaselor constă în prezența de *imunoglobuline A* în secrețiile acestora[5] (IgA secretorie), *lactoferrin, alfa-1-antitripsină.*

Mucoasele se mai apără de unii germeni patogeni și prin *pH-ul acid* al secrețiilor (aciditatea sucului gastric, pH-ul secreției vaginale, pH-ul acid al urinii).

Un alt mijloc de apărare a tegumentului și a unor mucoase constă din *microflora normală* a lor, alcătuită din microorganisme saprofite (comensuale), care (din cauza antagonismului bacterian) pot stăvili, într-o anumită măsură, invadarea și multiplicarea unor germeni patogeni[3,23]. Exemple sînt oferite de microflora intestinală normală a sugarului alcătuită din *Lactobacillus bifidus,* și de predominanța în flora vaginală a bacililor acidofili *(Bacillus döderleini),* care asigură un pH acid, împiedicînd dezvoltarea unor germeni patogeni.

Importanța respectării microflorei normale a mucoaselor a fost pusă în evidență și prin folosirea antibioticelor pe cale orală, care provoacă grade variate de *dismicrobism* (de ex., selectarea stafilococului enterotoxic și declanșarea tabloului grav de enterocolită stafilococică de tip holeriform).

FAGOCITOZA

Fagocitoza reprezintă o *reacție de apărare nespecifică a organismului,* prin care microorganismele patogene (și alte particule străine) sînt încorporate și distruse de anumite celule cu acest rol: *fagocitele circulante* și *fagocitele fixe, tisulare* (fostul sistem reticuloendotelial)[7]. Fagocitoza face parte din *răspunsul inflamator,* reacție de apărare a organismului, la care participă factori (mediatori) umorali și vasculari.

Mecanismul de fagocitoză (descris de Mecinicov, în 1884) este filogenetic cea mai veche reacție de apărare a unui organism (fiind prezentă și la nevertebrate fără sistem nervos dezvoltat). Fagocitoza constă din încorporarea și distrugerea microorganismelor patogene (pătrunse în țesuturi

Scanned with OKEN Scanner

sau sînge) de către *microfage* (polimorfonuclearele neutrofile) sau de către *macrofage* (mononucleare).

Fagocitele se produc și se maturează în măduva osoasă. Semidurata de viață (half-life) a neutrofilelor circulante este de 6—7 ore la o persoană sănătoasă. Circa 160×10^7 granulocite neutrofile/kilocorp sînt eliberate zilnic în circulație de către măduva osoasă. Înlocuirea macrofagelor se face mult mai lent, în luni de zile.

Procesul de fagocitoză decurge în următoarele *faze:*

— *Agregarea și aderența fagocitelor la endoteliul vascular* (fenomenul de „marginație").

— *Traversarea endoteliului capilar* (diapedeza) de către fagocite, care migrează spre ținta lor (focarul microbian), printr-un proces de atracție chimică denumit *chimiotactism* (chemotaxis). Acest proces de migrare dirijată a fagocitelor se datorește unor substanțe, eliberate de bacterii și de alte celule, numite *factori chemotactici* dintre care următorii 3 sînt mai importanți: oligopeptide N-formylate, componenta *C5a* a complementului și leukotriena *B4* (din „cascada" acidului arahidonic).

— *Opsonizarea* este următoarea fază, prin care se face recunoașterea și pregătirea microorganismului patogen pentru fagocitoză, cu ajutorul unor proteine plasmatice, denumite generic *opsonine.* Acestea sînt formate din: imunoglobulina G (o subclasă de IgG: anticorpi cu rol opsonizant), componenta C3 a sistemului complement și anticorpi prezenți în mod natural în ser. Opsoninele învelesc microorganismul patogen, care numai astfel „coafat" este recunoscut de neutrofile, încorporat de acestea, cu ajutorul unor pseudopode, și înglobat într-o veziculă numită *fagozom.*

— *Procesul de digestie și distrugere intraleucocitar* a fost mult studiat în intimitatea lui biochimică. În cadrul fazei de *degranulare,* granulele citoplasmice eliberează cantități considerabile de enzime: hidrolaze acide, proteaze, mieloperoxidază, lizozim (granulele azurofile), apolactoferrină, colagenază, enzima *C3* (granule specifice) cu funcții de distrugere (prin digestie) a microorganismului înglobat. Un alt mecanism de distrugere microbiană este cel *oxigen-dependent,* prin producerea de oxidanți puternici, care distrug componentele celulare microbiene. Acest proces este mediat de mieloperoxidază, prin care se activează sistemul $NADP^+/NADPH$: oxigenul se transformă în superoxid (O_2), apoi în peroxid de hidrogen (H_2O_2), iar acesta este transformat în apă și oxigen, prin intervenția succesivă a altor enzime: G-6-Ph-D, glutationperoxidază, mieloperoxidază. Prin aceste reacții, se produce *oxigen singlet* ($^1O_2$), cu degajare mare de energie și putere bactericidă. Reacția NADP/NAPH este regenerată continuu, prin activarea șuntului monofosfatului de hexoză.

Glicoliza, produsă în timpul fagocitozei, duce la formarea de acid lactic, generînd un pH care coboară sub 5 în vacuola fagocitară (aciditate cu efect bactericid).

Anormalitățile funcției fagocitare, cu caracter genetic constau din anumite deficiențe enzimatice în procesul de fagocitoză, care fac incapabile neutrofilele de a omorî microorganismele. Astfel, sînt:

— *Boala granulomatoasă cronică* (deficiență în oxidaza NAPDH), cu mare predispoziție la infecții (mai ales cu coci piogeni), cu evoluție letală.

— *Sindromul Chediak-Higashi,* un defect autosomal recesiv, caracterizat prin producerea de lizozomi malfor-

Scanned with OKEN Scanner

mați, sub formă de granulații gigante, avînd drept consecință predispoziție la infecții grave.

— *Deficiența în glucozo-6-fosfatdehidrogenază* (G_6-Ph-D), esențială pentru formarea de NADPH, determină receptivitate mare la infecții.

— *Defect al mobilității neutrofilelor* (sindromul leucocitelor lenește) are aceleași consecințe proinfecțioase.

— *Sindromul lui Iov*, în care reducerea mobilității neutrofilelor, asociată cu eozinofilie și niveluri înalte de IgE, determină predispoziție la abcese stafilococice „reci".

Toate aceste tulburări funcționale ale fagocitozei sînt importante de cunoscut, deoarece nu se traduc prin leucopenie, iar leucocitele aparent sînt normale.

Înglobarea bacteriilor în fagocite nu este urmată totdeauna de distrugerea acestora, unele bacterii rezistînd (micobacterii, Brucella), iar unele (Listeria) se pot chiar înmulți în interiorul celulelor.

Mononuclearele cu funcție fagocitară (macrofage). Macrofagele sînt componente importante ale răspunsului inflamator, față de variați agenți străini, nocivi pentru organism: microorganisme patogene, particule străine.

Macrofagele mononucleare au ca precursor *monocitul circulant*, produs de măduvă. Monocitele circulante rămîn în sînge temporar (timp de înjumătățire: 12 ore), după care se diferențiază în *macrofage tisulare* (care trăiesc săptămîni sau luni).

Macrofagele tisulare corespund celulelor fostului *sistem reticulo-endotelial* (S.R.E.) și sînt reprezentate în organism de macrofagele fixe, cum sînt: celulele Kupffer (în ficat), macrofagele din splină și din ganglionii limfatici, celulele microgliale (sistemul nervos central), celulele mesangiale (rinichi), osteoclaste (oase). De asemenea, mai sînt și altele, mobile, ca: macrofagele alveolare de formă elipsoidală din plămîn și macrofagele cavităților seroase.

Macrofagele din focarul inflamator provin fie din monocitele din sînge, fie din macrofagele fixe, din țesuturile învecinate. În această situație, *macrofagele se maturizează funcțional*, prin creșterea capacității lor fagocitare, secretînd lizozim, cantități mari de proteaze (colagenază, elastază) și factor activator de plasminogen. Funcțiile fagocitelor mononucleare sînt stimulate de endotoxinele microbilor gramnegativi (lipopolizaharide), precum și de factorul activator al macrofagelor (produs de limfocitele T și identic, probabil, cu interferonul gamma). Macrofagele, astfel „activate", capătă o capacitate mai mare de a distruge microorganismele și alte particule străine, acționînd prin variate substanțe pe care le secretă: *lizozim, proteaze neutrale, interleukina 1, activatorul de plasminogen, leucotriene, superoxid* și componente ale complementului.

Macrofagele mononucleare au și o activitate de „curățire" a terenului la locul infecției, ingerînd variate particule străine, detritusuri celulare și fragmente de proteine denaturate, printr-un proces de *pinocitoză* (înglobarea într-o veziculă pinocitocică).

Macrofagele dețin un rol special în distrugerea unor germeni patogeni cu sediul intracelular: brucele, Listeria, Legionalla, Mycobacterium, fungi, rickettsii, protozoare.

În acțiunea lor, macrofagele sînt sprijinite de o serie de substanțe (mediatorii) din plasmă. Astfel, procesul de fagocitoză este intensificat de *fibronectină*[24], o glicoproteină circulantă, care crește aderența germenilor la macrofage. Scăderea fibronectinei în ser anunță o infecție gravă.

Interacțiuni cu limfocitele T. Macrofagele cooperează cu limfocitele T, care astfel activate secretă substanțe denumite *limfokine*; acestea produc

Scanned with OKEN Scanner

o acumulare și activare a fagocitelor mononucleare la locul infecției. În același timp, macrofagele acționează asupra limfocitelor T, producînd *interleukina 1* care stimulează limfocitele să secrete *interleukina 2*, o substanță care promovează dezvoltarea limfocitelor T.

Interacțiunea cu limfocitele B se realizează prin producerea de interleukina 1, care stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B. Rezultă producerea de imunoglobuline, care ajută la recunoașterea antigenelor de către macrofagele mononucleare.

SISTEMUL COMPLEMENT

Sistemul complement deține un rol important în apărarea antiinfecțioasă. El este compus dintr-un grup de *18 proteine* (după date mai noi în număr de 25), existente în plasmă și, în mod normal, inactive. În caz de activare a acestora, prin anumiți factori, se declanșează o cascadă de reacții proteolitice, care facilitează răspunsul inflamator, precum și alte activități antiinfecțioase, și anume:

— distrugerea celulelor încărcate cu antigene străine, în prealabil „recunoscute" (sensibilizate) de anticorpi (acțiunea complementului este nespecifică, numai a anticorpilor fiind specifică);

— stimularea limfocitelor B pentru formarea de anticorpi;

— favorizarea opsonizării germenilor patogeni;

— activarea și direcționarea chemotaxis-ului leucocitar;

— citoliza unor microorganisme patogene (virusuri, bacterii, micoplasme, protozoare). Componentele C_6—C_9 au o acțiune directă citologică față de neisserii (N. meningitidis, N. gonorrhoeae).

Există 2 *căi de acțiune a complementului* (fig. 6), și anume:

— *calea clasică*, prin care complementul este activat de anticorpi fixați pe celule-țintă, precum și de complexe antigen+anticorpi;

— *calea alternă*, prin care activarea se face fără prezența anticorpilor, de către endotoxine (lipopolizaharide), agregate de IgA, properdină.

Rolul-cheie este deținut de proteina C_3, comună ambelor căi.

Sistemul complement, împreună cu alți factori umorali (lizozom, properdină), conferă sîngelui o anumită *putere bactericidă*, care explică de ce (cu rare excepții) germenii patogeni nu se pot înmulți în sînge.

Există anumite *deficiențe* și *anormalități* ale sistemului complement, cu rol în patologia umană, din care rezultă, de asemenea, importanța acestui sistem în apărarea antiinfecțioasă.

a) *Defectele primare* (ereditare) ale unor componente ale sistemului complement determină o receptivitate crescută la infecții. Astfel, deficiența în C_3 suprimă capacitatea serului de a opsoniza anumite bacterii, precum și activarea C_5—C_9, predispunînd ca indivizii respectivi să facă multiple infecții cu piogeni. Deficiența de C_5, C_6, C_7 sau C_8 creează o predispoziție deosebită la infecții neisseriene (meningococice și gonococice).

b) *Activarea în exces a sistemului complement* se asociază cu boli caracterizate prin complexe imune și autoanticorpi, cum sînt: lupusul eritematos sistemic și altele din acest grup. Absența, genetic determinată, a funcției inhibitorii a unora din componentele complementului determină apariția angioedemului ereditar.

LIMFOKINE (CYTOKINE)

Sub acest termen (creat în 1977), se înțeleg anumite produse polipeptidice sau mici proteine sintetizate de celulele activate și în special de

Scanned with OKEN Scanner

limfocite, care participă într-o varietate de răspunsuri celulare, intervenind în reglarea sistemului imun și

te determinată de aceea a antigenului stimulant. Întrucît aceste polipeptide și proteine cu greutate molecu-

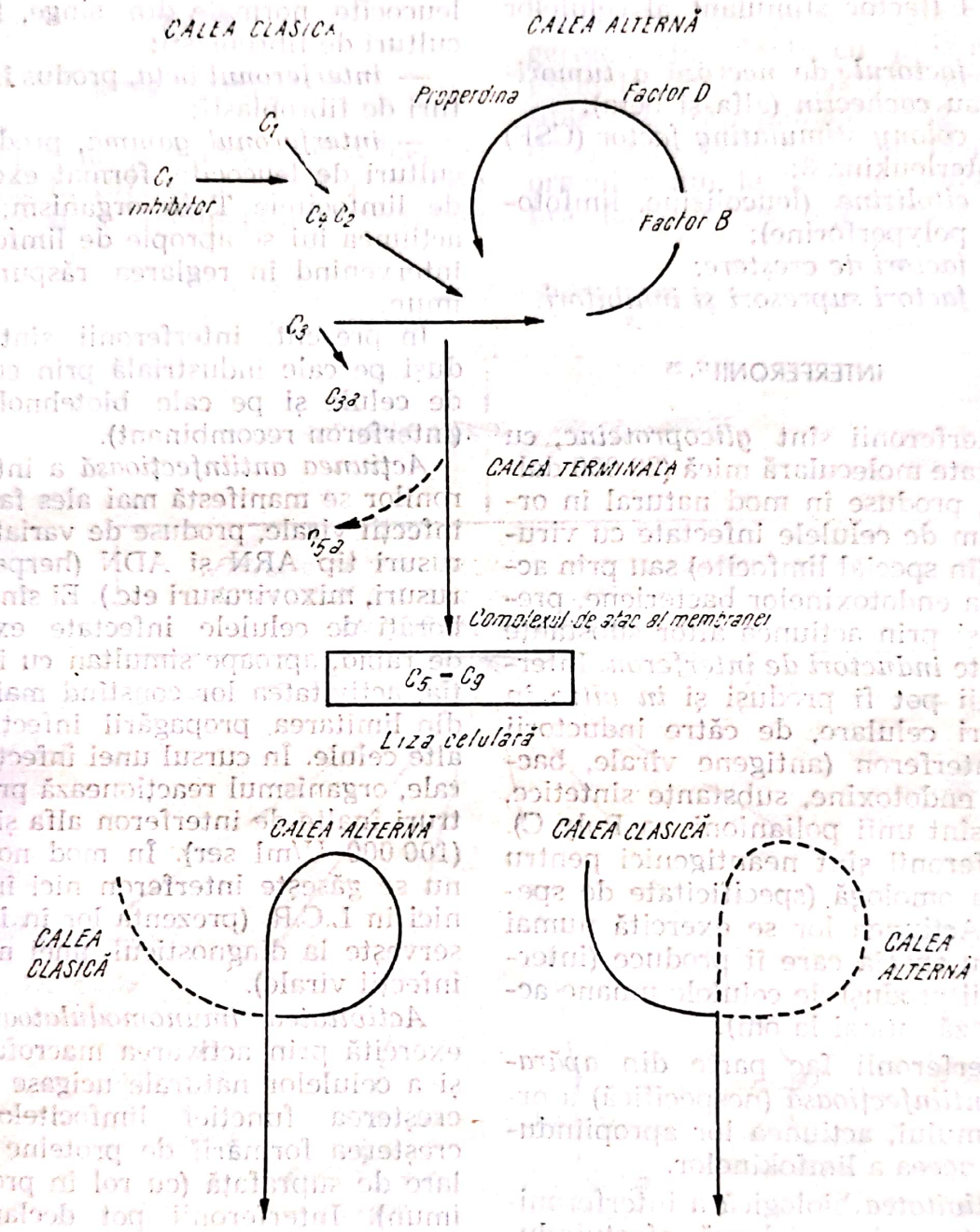


Fig. 6 — Sistemul complement
(după M. Pascal și J. Schifferli, *Med. et Hyg., Genève*, 1988, 46, 536).

în inflamație[9, 10]. Aceste produse sînt eliberate ca răspuns la variate antigene, dar — în contrast cu anticorpii — compoziția lor chimică nu es-

lară mică nu sînt produse numai de limfocite, există tendința ca termenul original de *limfokine* să fie înlocuit cu acela de *cytokine*[10].

Lista acestor *cytokine* conține variate produse, cunoscute sub denumirile lor particulare, și anume:

— *interferonii* (alfa, beta, gamma);
— *interleukine:* 1 (alfa și beta), 2, 3 și 4 (factor stimulant al celulelor B), 5, 6;
— *factorul de necroză a tumorilor* sau *cachectin* (alfa și beta);
— *colony-stimulating factor* (CSF) = interleukina 3;
— *citolizine* (leucolizine, limfotoxine, polyperforine);
— *factori de creștere;*
— *factori supresori și inhibitori.*

INTERFERONII [17, 25]

Interferonii sînt *glicoproteine,* cu greutate moleculară mică (20 000 daltoni), produse în mod natural în organism de celulele infectate cu virusuri (în special limfocite) sau prin acțiunea endotoxinelor bacteriene, precum și prin acțiunea altor substanțe numite *inductori de interferon.* Interferonii pot fi produși și *in vitro* în culturi celulare, de către inductorii de interferon (antigene virale, bacterii, endotoxine, substanțe sintetice, cum sînt unii polianioni, ca Poly-C). Interferonii sînt neantigenici pentru specia omologă (specificitate de specie). Acțiunea lor se exercită numai pentru specia care îi produce (interferonii produși de celulele umane acționează numai la om).

Interferonii fac parte din *apărarea antiinfecțioasă* (nespecifică) a organismului, acțiunea lor apropiindu-se de aceea a limfokinelor.

Activitatea biologică a interferonilor este mult mai largă, efectuîndu-se în 3 direcții:

— *antiinfecțioasă;*
— *imunomodulatoare;*
— *antiproliferativă* (antitumorală).

Inițial, cei care au descoperit interferonul (Isaacs și Lindemann, 1957) au crezut că este vorba de o singură substanță de acest gen. Ulterior, s-a constatat că există mai multe *tipuri de interferon,* și anume:

— *interferonul alfa* (cu mai multe subtipuri), produs fie în culturi de leucocite normale din sînge, fie în culturi de fibroblaști;
— *interferonul beta,* produs în culturi de fibroblaști;
— *interferonul gamma,* produs în culturi de leucocite, format exclusiv de limfocitele T în organism; prin acțiunea lui se apropie de limfokine, intervenind în reglarea răspunsului imun.

În prezent, interferonii sînt produși pe cale industrială prin culturi de celule și pe cale biotehnologică (interferon recombinant).

Acțiunea antiinfecțioasă a interferonilor se manifestă mai ales față de infecții virale, produse de variate virusuri tip ARN și ADN (herpetovirusuri, mixovirusuri etc.). Ei sînt elaborați de celulele infectate extrem de rapid, aproape simultan cu infecția, activitatea lor constînd mai ales din limitarea propagării infecției la alte celule. În cursul unei infecții virale, organismul reacționează prin titruri înalte de interferon alfa și beta (100 000 U/ml ser). În mod normal, nu se găsește interferon nici în ser, nici în L.C.R. (prezența lor în L.C.R. servește la diagnosticul unei neuroinfecții virale).

Activitatea imunomodulatoare se exercită prin activarea macrofagelor și a celulelor naturale ucigașe (NK), creșterea funcției limfocitelor B, creșterea formării de proteine celulare de suprafață (cu rol în procesul imun). Interferonii pot declanșa și fenomene de autoimunitate.

Activitatea antiproliferativă a interferonilor se exercită în anumite forme de leucemie (leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică), precum și (neselectiv) față de celulele tumorale, stimulînd macrofagele și celulele NK.

Scanned with OKEN Scanner

Aplicările clinice sînt la început, rămînînd ca valoarea lor terapeutică să fie precizată în timp (în: hepatita virală tip B, acută și cronică; keratita herpetică; viroze respiratorii; indicații oncologice).

INTERLEUKINELE[11, 12]

Termenul „interleukina" a fost introdus în 1977 și se referă la o serie de produse (polipeptide), secretate de macrofage sau de limfocite, cu multiple activități biologice în faza acută a infecției. S-au descris *mai multe interleukine*, numerotate cu cifre arabe (primele patru fiind mai bine cunoscute): IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6.

Interleukina 1 este produsă de mononuclearele din sînge și de macrofagele fixe din țesuturi, activate de germenii invadanți, cu produsele și toxinele lor. Interleukina-1 are multiple activități biologice (fig. 7), îndeosebi în faza acută de răspuns a organismului la infecție: induce febră (acțiune pe hipotalamus, prin creșterea sintezei de prostaglandină E), crește numărul de neutrofile (acțiune pe măduva osoasă), are efect favorabil pe chemotaxis-ul neutro-

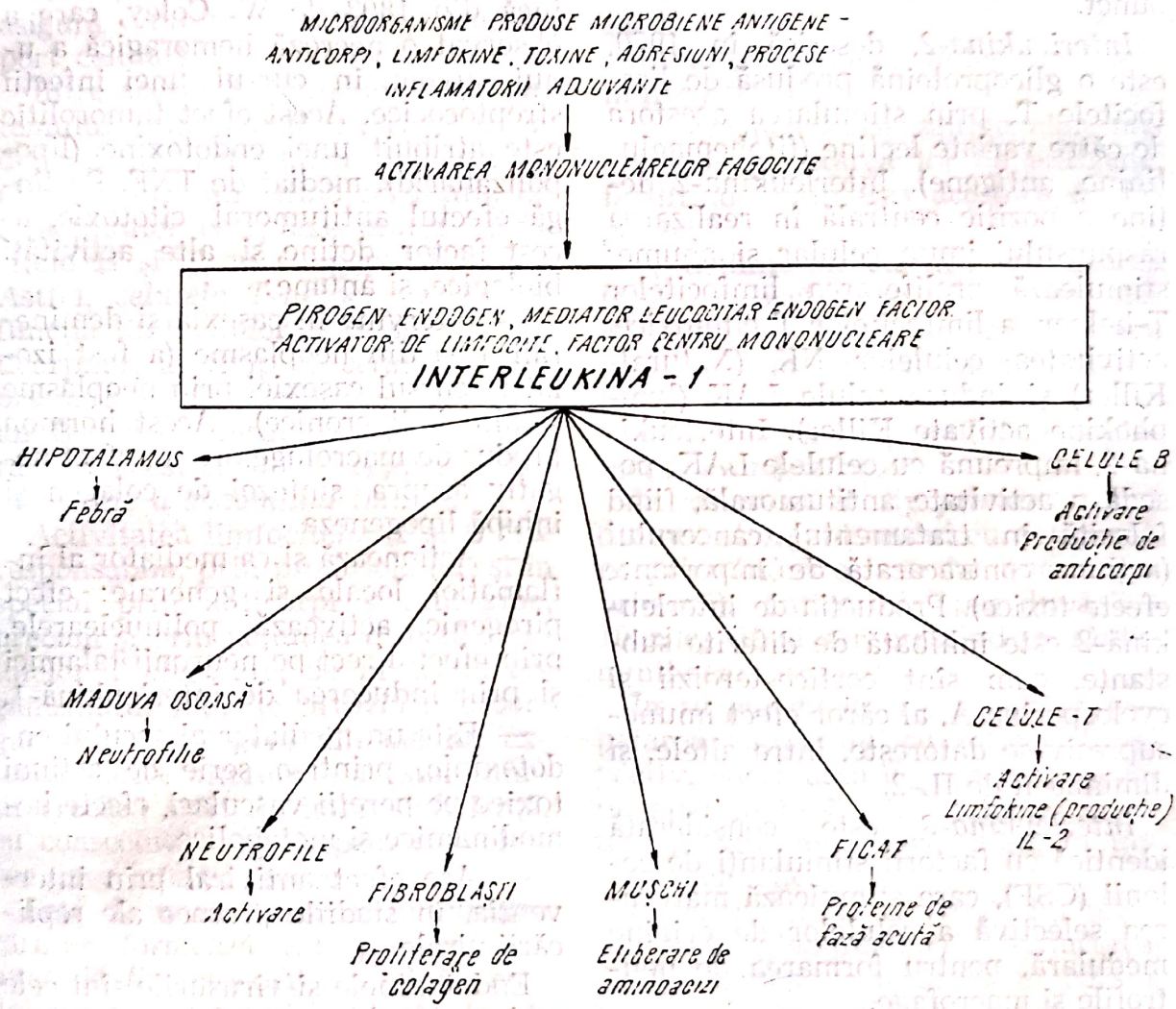


Fig. 7. — Multiple activități biologice ale interleukinei-1 (după Ch. Dinarello, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 413).

Scanned with OKEN Scanner

filelor, activează producerea de interleukină-2, activează celulele B (producerea de anticorpi), stimulează sinteza în ficat a unor proteine de fază acută (haptoglobină, componente ale complementului, inhibitori de proteaze, ceruloplasmină, fibrinogen). Prin unele din aceste activități, interleukina-1 are un efect favorabil în apărarea antiinfecțioasă; prin altele (efecte inflamatorii, febră, anemie), determină simptome care trebuia corectate pînă la un anumit punct.

Interleukina-2, descrisă în 1979, este o glicoproteină produsă de limfocitele T, prin stimularea acestora de către variate lectine (fitohemaglutinine, antigene). Interleukina-2 deține o poziție centrală în realizarea răspunsului imun celular și anume: stimulează proliferarea limfocitelor T-helper, a limfocitelor T citotoxice, activitatea celulelor NK (Natural-Killer) și induce celule LAK (lymphokine activate Killer). Interleukina-2, împreună cu celulele LAK, posedă o activitate antitumorală, fiind folosită în tratamentul cancerului (acțiune contracarată de importante efecte toxice). Producția de interleukină-2 este inhibată de diferite substanțe, cum sînt corticosteroizii și cyclosporina A, al căror efect imunosupresiv se datorește, între altele, și diminuării de IL-2.

Interleukina-3 este considerată identică cu factorii stimulanți de colonii (CSF), care stimulează maturarea selectivă a celulelor de origine medulară, pentru formarea de neutrofile și macrofage.

Interleukina-4 stimulează sistemul imunitar, celulele B, pentru a produce imunoglobuline de tip IgG și IgE. Interleukina-4-A stimulează producția de celule NK.

Interleukina-5 stimulează celulele B, pentru a produce IgM și IgG.

Interleukina-6 stimulează celulele B mature, pentru producția de imunoglobuline.

FACTORUL DE NECROZĂ A TUMORILOR (CACHECTIN)[4, 13]

Factorul de necroză a tumorilor (TNF) este o monokină, polipeptid produs de macrofage și identică cu *cachectina*, unul din factorii responsabili de șocul septic. Efectul de necroză a tumorilor a fost semnalat încă din 1893 de W. Coley, care a observat o necroză hemoragică a unui sarcom, în cursul unei infecții streptococice. Acest efect tumorolitic este atribuit unei endotoxine (lipopolizaharid), mediat de TNF. Pe lîngă efectul antitumoral citotoxic, acest factor deține și alte activități biologice, și anume:

— Intervine în cașexia și demineralizarea din neoplasme (a fost izolat în cursul cașexiei prin neoplasme și alte boli cronice). Acest hormon produs de macrofage are un efect negativ asupra sintezei de colagen și inhibă lipogeneza.

— Acționează și ca mediator al inflamației locale și generale: efect pirogenic, activează polinuclearele, prin efect direct pe neuronii talamici și prin inducerea de interleukină-1.

— Este un mediator al șocului endotoxinic, printr-o serie de acțiuni toxice pe pereții vasculari, efecte hemodinamice și metabolice.

— Are efect antiviral prin intervenția, în stadiile precoce ale replicării virale.

Endotoxinele și virusurile sînt cele mai puternice stimulante în producerea de cachectină.

SISTEMUL IMUN

În apărarea antiinfecțioasă, un rol decisiv îl are *sistemul imun*, cu cele 2 componente ale lui, reprezen-

Scanned with OKEN Scanner

tate prin 2 tipuri de limfocite, ambele derivate din celulele medulare primordiale (celula „matcă"), și anume:

— *limfocitele B* (echivalente bursei Fabricius), care prin diferențierea lor în celule mature (plasmocite) secretă anticorpii, sub formă de imunoglobuline, asigurînd *imunitatea umorală;*

— *limfocitele T* (timus-dependente: trec prin timus în cursul dezvoltării lor), care prin acțiunea lor citotoxică și producerea de limfokine, asigură *imunitatea celulară* (cu suport celular).

Între aceste 2 componente ale sistemului imun, există o strînsă interdependență, activitatea și controlul răspunsului imun fiind rezultatul interacțiunilor complexe dintre limfocitele B și T cu subpopulațiile lor. Astfel, *celulele T-helper* facilitează funcția limfocitelor B în sinteza anticorpilor, în timp ce *celulele T supresoare* inhibă activarea limfocitelor B și deci imunitatea de tip umoral. În acest mod, se asigură o *homeostazie a sistemului imun*[20].

Activitatea limfocitelor T și B este responsabilă, prin produsele lor, și în special prin anticorpi și limfokine, precum și prin acțiunea directă a celulelor T efectoare, de protecția organismului față de invazia microorganismelor patogeni din mediul exterior. Orice alterare a acestor funcții creează stări de imunodeficiență, cu consecințe tragice, prin dezvoltarea unor infecții severe.

Față de unele infecții, *imunitatea* care se formează este predominant *umorală* (în rujeolă), în altele este de *tip celular* (tuberculoză, lepră, micoze, iar în altele este *mixtă* prin cooperarea dintre mecanismul umoral și cel celular.

IMUNITATEA UMORALĂ[5]

Limfocitele B sînt celulele precursoare ale celulelor formatoare de anticorpi, dintre care *plasmocitele* reprezintă tipul major morfologic. Aceste celule, mature funcțional, sînt activate de variați factori: virusuri, antigene bacteriene, interleukina-1, celulele T-helper. Ele produc 5 tipuri majore de *imunoglobuline* (Ig), ca răspuns la antigene, cu care acționează specific. Acestea sînt: *IgG* (cu 4 subclase: IgG-1—IgG-4), *IgM, IgA* (cu 2 variante: IgA serică și IgA din secreții), *IgD, IgE.* Principalele caractere sînt prezentate în tabelul IV.

Imunoglobulinele îndeplinesc mai multe *acțiuni:*

— recunoașterea antigenelor microbiene și fixarea lor de antigene, facilitînd eliminarea acestora de fagocite;

— acțiune directă în neutralizarea toxinelor bacteriene prin blocaj stereochimic al părții active a toxinei, precum și în neutralizarea virusurilor;

— activarea sistemului complement și a fagocitozei.

În *răspunsul de tip primar* (primul contact al organismului cu antigenul, în primoinfecție sau în vaccinarea primară), anticorpii apar după 7—10 zile, titrul lor crescînd în săptămînile care urmează.

În *răspunsul de tip secundar* (repetarea contactului cu antigenul respectiv, vaccinarea de rapel), anticorpii apar în 1—3 zile, ajungînd la titrul maxim mult mai rapid, în următoarele zile.

Imunoglobulina G (70% din totalul imunoglobulinelor). Producerea de IgG începe mai tîrziu în cursul bolii și crește rapid, concomitent cu scăderea producției de IgM (care cresc primele). Numai imunoglobulinele G *traversează placenta,* trecînd de la mamă la făt, reprezentînd *imunitatea pasivă* și temporară, cu o durată de cîteva luni (3—5 luni), restrînsă însă numai față de antigenele microbiene cu care mama a fost în

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV

Imunoglobuline
(caractere principale)

	IgG	*IgA*	*IgM*	*IgD*	*IgE*
Greutate moleculară	150 000	160 000	900 000	180 000	190 000
Fixare de complement	+	0	+++	0	0
Concentrație serică (mg%)	1 000	200	120	3	0,05
Semi-viață (zile)	23	6	5	2—8	1—5
Transfer placentar	+	0	0	0	0

contact. IgG par să fie adaptate mai ales pentru neutralizarea exotoxinelor și a virusurilor și au și rolul de a potența fagocitoza. Nivelul IgG persistă ani sau toată viața.

Imunoglobulina M (5—10% din totalul imunoglobulinelor) este primul tip de anticorpi, care apare ca răspuns la sistemul antigenic într-o infecție. Producția lor scade apoi, pentru a dispare complet. Dinamica apariției lor, ca și aceea a IgG, este redată la p. 99, în fig. 11. Prin dinamica producției lor, IgM reprezintă un *marker de infecție recentă*, de mare importanță pentru diagnostic. Imunoglobulinele M au proprietăți bactericide (inclusiv față de bacilii gramnegativi); ele *nu străbat placenta*, ceea ce explică marea receptivitate a sugarului la infecții cu bacili gramnegativi.

Imunoglobulina A (15—20% din imunoglobuline) este prezentă în ser, lacrimi, colostru și în secrețiile mucoaselor (IgA secretorie) intestinală și respiratorie. IgA secretorie are un rol important în protecția mucoaselor față de virusuri și bacterii, reprezentînd „prima linie de apărare antiinfecțioasă". Carența primară selectivă de IgA (congenitală) apare cu o frecvență de 0,1—0,2% și constituie o predispoziție la infecții repetate[10].

Imunoglobulina D nu are o funcție bine definită (probabil reglează maturarea celulelor B).

Imunoglobulina E este indusă de antigenii parazitari (infecții cu protozoare etc.), conținînd anticorpi față de aceste microorganisme. IgE deține un rol important în alergii specifice.

Dozări. Imunoglobulinele se dozează cantitativ prin *metoda Mancini*, nivelurile de Ig fiind exprimate în mg la 100 ml ser (vezi tabelul IV).

La naștere copilul are IgG de la mamă, titrul lor scăzînd lent; treptat sînt înlocuite de IgG sintetizate de organismul copilului. IgG materne se reduc cu 50% la sfîrșitul primei luni, cu 3/4 după 2 luni și cu 85% după 3 luni. Sinteza proprie începe după luna a 3-a de viață, iar la 1 an copilul deține o cantitate de IgG ca la adult.

IgM nu se transmite transplacentar, fiind prima Ig sintetizată de organismul copilului (75% la 1 an).

IgA încep să fie sintetizate în a 3-a săptămînă de viață, cu o creștere mai lentă a titrului. La 2 ani, copilul deține 3/4 din necesarul de IgA.

Concentrația cea mai mare de anticorpi se află în serul sanguin, ceva mai scăzută în umori, și cea mai redusă în lichidul cefalorahidian și

Scanned with OKEN Scanner

în zonele tisulare puțin vascularizate. Aceasta ar putea explica faptul că *virusul rubeolic* și *Treponema pallidum* persistă timp îndelungat în globii oculari (corpul vitros, cristalin). Unii anticorpi rămîn fixați de celule. În secrețiile nazale, există cantități variabile de anticorpi, mai ales față de virusurile cu tropism respirator.

Stările de deficiență umorală (agammaglobulinemie, hipogammaglobulinemie) sînt prezentate la cap. 12, iar utilizarea terapeutică a imunoglobulinelor este prezentată în cap. 7.

IMUNITATEA CELULARĂ

Imunitatea celulară (mediată celular) a fost mai bine cercetată și cunoscută în ultimele 2 decenii[21]. Astfel, rolul limfocitelor și al timusului în sistemul imun au fost precizate numai după anul 1960, de cînd se cunoaște că ele posedă funcții complexe în apărarea antiinfecțioasă, în rejetul grefelor tisulare si de organe, în reacțiile de sensibilizare întîrziată și de cooperare cu sistemul imun umoral (stimularea și reglarea producției anticorpilor).

În componența imunității celulare, intră următoarele grupuri celulare: *celulele accesorii* și *limfocitele T*.

Celulele accesorii. Sînt compuse din *mononucleare circulante și fixe* (fostul sistem reticuloendotelial), cu rol fagocitar de secreție a unor mediatori umorali (monokine) și de distrugere a unor germeni patogeni (vezi și pag. 53, Sistemul fagocitar).

Limfocitele T *(timodependente).* Aceste limfocite împlinesc importante funcții atît *efectoare,* cît și de *reglare* în cadrul imunității mediate celular. Ca origină, ele provin (ca și limfocitele B) din aceleași celule „matcă" din măduva osoasă, după care însă limfocitele T ajung în timus unde se diferențiază și se „educă", formîndu-și un anumit repertoriu funcțional.

Deși morfologic limfocitele T apar omogene, din punct de vedere funcțional, ele se specializează în anumite activități, formînd subpopulații, cu funcții diferite: rol imunoreglator, rol citotoxic[14, 21].

Limfocitele T cu rol imunoreglator se împart în:

— *Limfocite* T_4 (*helper*=ajutătoare) identificate printr-un marker de suprafață T_4 (OKT_4 recunoscute de anticorpii monoclonali OKT_4), de unde denumirea de celule T_4. Rolul acestora este de a stimula limfocitele B în formarea de anticorpi, în cooperare cu interleukina-1. Prin distrugerea limfocitelor T_4 în cazul infectării lor cu virusul imunodeficienței umane (HIV), se produce o imunodepresie profundă (realizată la maximum în SIDA), ceea ce arată că aceste celule dețin un rol-cheie în sistemul imun al organismului.

— *Limfocitele* T_8 sau *supresoare* inhibă răspunsul imun îndeosebi prin scăderea funcției celulelor T_4 (helper). Aceste celule supresoare, prin funcția lor, previn și creșteri exagerate ale activității limfocitelor B (ca urmare a unui stimul antigenic puternic și continuu), limitînd și producția de anticorpi față de determinanți antigenici *self,* cu stabilirea unei toleranțe imunologice.

Atît funcția *helper,* cît și cea *supresoare* au deci un rol imunoreglator, asigurînd *homeostazia sistemului imun.*

Limfocitele T cu rol citotoxic. Alte limfocite T au un rol *efector,* în sensul că ele exercită o *activitate citotoxică,* specifică sau nespecifică. Se deosebesc următoarele tipuri de celule cu acest rol:

— *Limfocite T citotoxice* (Tc). Acestea sînt celule care recunosc, interacționează și distrug celulele în-

Scanned with OKEN Scanner

cărcate cu antigene străine. Aceste limfocite *recunosc specific* epitopii celulelor-țintă, cu care acționează specific, dar numai în cooperare cu sistemul HLA clasa 1 (*HLA=Human Leucocyte Antigens*, denumit și *MHC=Complexul de Histocompatibilitate Majoră*). Ele au determinanți antigenici comuni cu limfocitele T supresoare, ambele fiind OKT+8 pozitive (recunoscute de anticorpii monoclonali OKT 8). Limfocitele T citotoxice dețin un rol major în distrugerea celulelor infectate cu virusuri, precum și în distrugerea celulelor tumorale. Formarea lor din limfocitele T supresoare este stimulată de interleukina-2.

— *Celulele ucigașe naturale* (NK=natural killer) sînt celulele limfoide (limfocite), existente în circulație și în organele limfoide ale persoanelor normale, care au capacitatea de a distruge spontan și rapid celula-țintă, în special celule tumorale. Se presupune că celulele NK dețin un rol important de supraveghere și distrugere a clonelor emergente ale celulelor maligne. Există persoane cu activitate NK normală și altele cu activitate NK depresată (determinism genetic). Celulele NK sînt activate de variați factori (interferon, vitamina A, C) sau deprimate funcțional de alți factori (corticosteroizi, prostaglandine, infecții virale).

— *Celulele K* (killer=ucigașe) sînt celule, a căror activitate citotoxică este *anticorp-dependentă*, în sensul că ele recunosc și lizează celulele-țintă, acoperite cu anticorpi, prin recunoașterea fragmentului receptor Fc al IgG. Numai prin această acțiune mediată de anticorpi, aceste celule distrug ținta (de unde și denumirea ADCC).

În apărarea antiinfecțioasă, dintre componentele imunității mediate celular, prima linie de celule care intervin față de infecție sînt celulele NK și macrofagele (care nu au nevoie de stimuli speciali), după care intervin anticorpii care activează și celulele K (ADCC) și celulele T citotoxice, care au avut — între timp — răgazul necesar de a prolifera și a interveni în mod specific.

Imunitatea mediată celular deține un rol important în apărarea față de *infecțiile bacteriene cu germeni adaptați la multiplicarea intracelulară* (tuberculoză, listerioză, bruceloză, lepră), față de *infecții virale, micoze sistemice* și infecții cu *protozoare*. Imunitatea celulară mai intervine în fenomenele de hipersensibilizare, în mecanismul de rejet al grefelor și, probabil, și în distrugerea celulelor tumorale.

Deficiențele primare în imunitatea celulară (cum este hipoplazia timusului=sindromul di George) sau *deficiențe dobîndite* (ca în infecția cu HIV) vor fi relatate în cap. 12.

ALȚI FACTORI CARE INTERVIN ÎN APĂRAREA ANTIINFECȚIOASĂ

Complexul de histocompatibilitate majoră (*MHC*). Denumit la om *sistemul HLA* (*Human Leucocyte Antigens*), el deține un rol important în dezvoltarea răspunsului imun. Acest sistem, compus dintr-un grup de gene locate pe brațul scurt al cromozomului 6, controlează sinteza acelor proteine aflate pe suprafața celulelor organismului, care conferă specificitatea tisulară absolută a fiecărui individ. Sistemul HLA, prin produsele lui (proteine și glicoproteine), este implicat în variate fenomene imunologice: rejecția grefelor, protecția fetusului față de celulele materne, precum și în reglarea sistemului imun.

În funcție de tipul de locus al genelor, se descriu mai multe regiuni: *HLA-A, HLA-B, HLA-C* și *HLA-D*. Fiecare din acestea au subspecificități antigenice, desemnate cu nume-

Scanned with OKEN Scanner

re: *HLA-A_1*, *HLA-A_2*, *HLA-A_3*, *HLA-B_{12}*, *HLA-B_{16}*, *HLA-B_{17}*, *HLA-B_{27}* și *HLA-C_1*, *C_2*, *C_3*; pentru *HLA-D: HLA-Dw1*, *Dw2* etc. Aceste gene controlează, prin produsele lor, producția de anticorpi a celulelor B, precum și răspunsul imun celular față de antigene timodependente.

În funcție de tipuri particulare de locus, se constată o susceptibilitate la anumite boli, peste 40% de boli fiind asociate în frecvența apariției lor și a evoluției, cu anumite tipuri HLA. Dintre bolile infecțioase amintim evoluția hepatitei virale B și artrita din infecțiile cu Yersinia sau cu Salmonella, asociate cu haplotipuri HLA-A_1, B_3, Dw_3 (boli autoimune).

Imunitatea de specie. Există o *imunitate naturală*, datorită constituției genetice. Omul nu se îmbolnăvește de febră aftoasă sau de anemie infecțioasă a cailor, iar gonococul infectează omul și nu bovinele, ciinele nu face rujeolă etc.

Vîrsta. *La naștere,* aparatul imunitar este, în mare parte, nefuncțional, iar sugarii au fost considerați mult timp „imaturi imunologic", deși vaccinările făcute cu succes în primul an de viață demonstrează că răspunsul imunitar este bun, chiar dacă maturarea imunologică se face treptat.

Bătrînii au o rezistență scăzută la infecție, atît prin mecanismele nespecifice, cît și mai ales prin răspunsul slab al imunității celulare.

Factorii nutriționali ai imunității antiinfecțioase. Valoarea factorilor nutriționali pentru rezistența antiinfecțioasă este dovedită experimental, clinic și epidemiologic, fiind evidentă îndeosebi prin suprimarea sau diminuarea acestor factori, printr-o alimentație deficitară (cantitativ și calitativ)[16, 27]. Aportul proteic adecvat este important atît pentru formarea anticorpilor, cît și pentru întărirea fagocitozei.

Un rol în apărarea antiinfecțioasă îl dețin *vitaminele,* și anume: *vitamina A,* care crește rezistența antimicrobiană și antifungică[6] (denumită altădată și vitamina „antiinfecțioasă), precum și *vitamina C.*

Fierul în exces este favorizant al infecției, printr-un aport prea mare de fier sau prin depășirea capacității de fixare a transferinei sau a lactoferinei. Episoadele de *hipersideremie* sau de *hipotransferinemie* cresc deci receptivitatea la infecții bacteriene și fungice.

Factorii endocrini. *Excesul,* ca și *deficiența de corticosteroizi* constituie o predispoziție crescută la infecții. Infecții latente bacteriene (listerioză, gonococie, tuberculoză etc.), cu protozoare (malarie, Pneumocystis carinii) sau fungice pot fi reactivate și pot lua un curs fulminant sub o corticoterapie intensă, mai ales prelungită.

Hipotiroidismul favorizează infecții prelungite și dificile.

Extractul de timus a fost folosit pentru creșterea rezistenței la cei cu imunodeficiență.

Sistemul nervos central. Are o influență certă asupra mecanismelor imunogene[8] (experiențele lui Metalnikov asupra rolului reflexelor condiționate în formarea de anticorpi; cercetările în domeniul controlului nervos al imunogenezei făcute de Zdrodovski, Addo, Pletiții etc.). S-a arătat adesea rolul negativ, pe care îl au marile depresii psihice, oboseala, nevrozele, excitațiile dureroase asupra rezistenței față de infecții[26]. O serie de experiențe[2, 21] au demonstrat rolul unui centru nervos situat în regiunea hipotalamică, care controlează funcția fagocitozei. Alte experiențe făcute pe șoareci au arătat că în hemisfera stîngă ar fi localizat un centru cortical al imunității[26].

Scanned with OKEN Scanner

Mediul exterior. Acesta poate acționa asupra sistemului imun prin *factori care dezvoltă apărarea antiinfecțioasă*, stimulînd imunitatea: antigene microbiene, produse de metabolism bacterian, actine, lipopolizaharide[1]. Alți factori au un *efect imunodepresiv:* iradierea (accidente, experiențe nucleare), prezența de metale grele (plumb, cadmiu), expuneri prelungite la soare.

Imunodeficiențe. Vezi cap. 12.

BIBLIOGRAFIE

1. BAENKLER, H. — Umwelt und Immunsystem, *Dtsch. med. Wschr.*, 1985, *110*, 312.
2. BENETATO, GR. și colab. — Mecanismul de activare a fagocitozei de către sistemul nervos central, Comunicare Acad. R.P.R., 1951, 1, 7, 707.
3. BORNSIDE, G. și colab. — Bacterial Flora of Human Small Intestine, *J. Amer. med. Ass.*, 1966, *196*, 1, 125.
4. BENTLER B., CERAMI, A. — Cachectin: more than a Tumor Necrotic Factor, *New Engl. J. M.*, 1987, *316*, 379.
5. COOPER, M. — B-Lymphocytes, *New Engl. J. Med., 1987, 317*, 1452.
6. COHEN, B., ELIN, R. — Vitamina A induced nespecific Resistance to Infection, *J. infect. Dis.*, 1974, *124*, 597.
7. CRUCHAUD, A. — Mécanismes spécifiques et non spécifiques de l'immunité, *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, *107*, 1 721.
8. DOLIN, A., CRALOV, V. N. — Rolul scoarței cerebrale în desfășurarea reacțiilor de imunitate ale organismului, *Zh. Wyssh. nerv. Deyot. Paulova*, 1952, *4*, 1.
9. DINARELLO, CH., MIER, J. — Lymphokines, *New. Engl. J. Med.*, 1987, *317*, 940.
10. DAYER, J. — Les cytokines, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1987, *45*, 1 246.
11. DINARELLO, CH. — Interleukin-1 and the Pathogenesis of the Acute Phase-response, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 413.
12. FINK, R., DANCYGIER H. — Interleukin-2, *Dtsch. med. Wschr.*, 1987, *112*, 188.
13. FRANCHIMONT, R. și colab. — Tumor Necrosis Factor: un médiateur de la fonction macrophagiques, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1987, *45*, 2 160.
14. GALATIUC, C. și colab. — Determinarea cantitativă a subpopulațiilor de limfocite prin tehnici de rozetare, *Microbiologia (Buc.)*, 1987, *32*, 53
15. GOLĂESCU, MARIA — Evol. des maladies infectieuses dans les conditions de la maladie d'irradiation, *Arch. Union Méd. Balk.*, 1976, XIV, *1*, 47,
16. GONȚEA, I. — Alimentația și apărarea antiinfecțioasă, Ed. medicală, București, 1968.
17. KIRCHNER, H. — Das Interferonsystem, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 64.
18. MESROBEANU, I., MESROBEANU LIDIA — Toxinele germenilor gramnegativi, *Microbiologia (Buc.)*, 1965, *5—6*, 461.
19. MICHEL, F. și colab. — Place des IgA dans la défense immunitaire, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1977, *35*, 3 514.
20. NOSSAL, G. — The Basic Components of the Immun System, *New Engl. J. Med.*, 1987, *316*, 1 320.
21. OLINESCU A. — Mecanismele răspunsului imun. În: BÎLBÎE N. și N. POSZGI, Bacteriologie medicală, vol. I, pag. 470, Ed. medicală, București, 1984.
22. SACANIAN, S. S. — Influența scoarței cerebrale asupra infecției fagocitare a SRE, *Klin. Med.*, 1951, *2*, 9.
23. STURZA, S. A. — Biocenoza normală a colonului și stabilitatea ei, *Microbiologia (Buc.)* 1966, *1*, 1.
24. THEOBALD, K., KÖNIG, W. — Die Rolle des Fibronectins bei der Infektabwehr, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 1 812.
25. VOICULESCU, M. — Interferonii în clinică, *Viața med.*, 1986, *33*, 529.
26. VOICULESCU, M. — Psihic și imunitate. *Viața med.*, 1985, *32*, 529.
27. WEINBERG, E. — Nutriținal Immunity, *J. Amer. med. Ass*, 1975, *231*, 39.
28. * * * — Immunological aspects of the prevention of virall disease, *Bull. Wld. Hlth Org.*, 1987, 65, 1.

Scanned with OKEN Scanner

4

MANIFESTĂRI ALE INFECȚIEI. PATOGENIA BOLILOR INFECȚIOASE

INFECȚIA ȘI FACTORII CARE O INFLUENȚEAZĂ

Infecția se concepe ca o interacțiune între un microorganism-parazit și organismul-gazdă, sub influența factorilor dintr-un mediu comun ambilor. Concret, prin *infecție* se înțelege pătrunderea unor astfel de microorganisme în organismul-gazdă, urmată de multiplicarea lor în țesuturile acestuia.

Prezența și proliferarea unui germen pe o mucoasă, fără o reacție evidentă din partea organismului-gazdă, este denumită *colonizare* (microflora uzuală a mucoaselor sau a tegumentului).

Starea de *boală* (clinică sau subclinică) apare cînd interacțiunea dintre parazit și gazdă este urmată de leziuni manifeste și de reacții din partea gazdei.

Infecția nu este urmată obligatoriu de starea de boală și nici, dacă aceasta apare, de un același tip de boală la toate persoanele infectate cu același tip de agent patogen.

Rezultatele infecției cuprind o întreagă gamă de manifestări (clinice și subclinice), în funcție de următorii factori:

— *agentul infecțios,* cauza primară și indispensabilă în declanșarea infecției, care acționează prin însușirile lui agresive (infecțiozitate, invazie, virulență), precum și prin inoculul (doza infectantă) de germeni.

— *organismul-gazdă,* cu posibilitățile lui de rezistență (mijloace de apărare: nespecifice, genetice, cîștigate), precum și cu reactivitatea lui particulară;

— *mediul extern* (factori geografici, climatici, sociali și economici).

În funcție de acești factori — după cum, de ex., vor domina mai multe capacități agresive ale agentului infecțios sau dimpotrivă mijloacele de apărare a organismului-gazdă — vor rezulta manifestări variate, mergînd de la boala infecțioasă cea mai gravă (mortală) pînă la formele cele mai ușoare (infecție

Scanned with OKEN Scanner

inaparentă). După ecuaţia lui Th. Smith:

$$\text{Severitatea bolii} = \frac{\text{Nr. de germeni} \times \text{virulenţă}}{\text{Mecanisme de apărare}}$$

Ecuaţia, în general, este valabilă, dar nu poate exprima toată complexitatea interacţiunilor dintre diversii factori, inclusiv cei din mediul extern, care intervin în determinismul bolii şi al celorlalte rezultate ale infecţiei.

Postulatele lui Koch stabileau criterii precise, privind reacţiile cauzale între un anumit microorganism patogen şi o anumită boală infecţioasă.

Aceste postulate au fost formulate astfel:

1. *Microorganismul patogen trebuie să fie izolat în fiecare caz de o anumită boală* (sau cel puţin într-o etapă a bolii), *iar localizările lui în organism trebuie să fie în concordanţă cu leziunile observate.*

2. *Microorganismul patogen trebuie să fie izolat în cultură pură din leziunea caracteristică a bolii şi menţinut, în afara organismului-gazdă în cultură pură, timp de mai multe generaţii.*

3. *Microorganismul patogen astfel obţinut trebuie să reproducă boala la animalele sensibile* (criteriul nu poate fi respectat pentru multe boli infecţioase, de ex., pentru cele virale, ca şi pentru febra tifoidă etc., din lipsa unor animale sensibile).

4. *Microorganismul trebuie să fie apoi izolat din nou de la animalul infectat experimental* (corolarul celui de-al 3-lea postulat).

Aceste postulate nu ţin seama de toate condiţiile şi factorii, care intervin în determinarea evoluţiei şi rezultatelor infecţiei. Intervenţia unor mecanisme imunologice şi alergice din partea organismului-gazdă au amplificat mult manifestările, care rezultă ca urmare a infecţiei. Factorii genetici, starea de nutriţie a fiecărei persoane, comportamentul în general (şi igienic în special), aglomeraţiile umane, condiţiile social-economice, factorii geografici şi de climat („focarele naturale" de infecţie etc.) intervin mai mult decît poate să arate o concepţie prea simplificată asupra bolii infecţioase, exprimată printr-o ecuaţie sau printr-o serie de postulate prea rigide şi incomplete. „Este foarte regretabil că succesul remarcabil obţinut în controlul aspectelor medicale nu a condus totdeauna la un zel asemănător în controlul aspectelor sociale comune majorităţii bolilor transmisibile"[35]. Importanţa mediului social ca factor patologic a fost formulată în ţara noastră încă din 1891 de Şt. Stînca[34]. Situaţia social-economică a multor ţări din Asia şi Africa a influenţat profund morbiditatea şi mortalitatea prin boli infecţioase din aceste ţări.

REZULTATELE INFECŢIEI

În funcţie de factorii menţionaţi, consecinţele infecţiei sînt multiple, cuprinzînd un spectru variat de manifestări infraclinice şi clinice.

Manifestările subclinice (latente) ale infecţiei cuprind mai multe forme: *infecţia inaparentă, infecţia latentă, boala subclinică, boala virală cu evoluţie lentă, starea de purtător cronic de germeni.*

Manifestările clinice, după amploarea procesului infecţios, sînt: *boala infecţioasă locală, boala infecţioasă regională* şi *boala infecţioasă generală* sau *sistemică* (ciclică sau septicemică).

După *aspectul evolutiv* pot fi: *boli infecţioase acute* şi *cronice* (infecţii persistente).

Din această enumerare, rezultă marea diversitate a manifestărilor clinice şi infraclinice, pe care un acelaşi germen le poate provoca, într-un focar epidemic, la diverse persoane. De ex., aceeaşi salmonelă poate provoca, într-o epidemie, la unii o infecţie inaparentă, la alţii un proces localizat intestinal (toxiinfecţie, colecistită), o boală infecţioasă ciclică (tifoidă sau paratifoidă), o septicemie sau o stare de purtător sănătos de salmonele. Infecţia cu virus poliomielitic poate să fie urmată de: infecţie inaparentă, boală febrilă scurtă, meningită seroasă acută, boală paralitică prin afectarea neuronului motor periferic, encefalită.

Rolul factorilor care ţin de organismul-gazdă este evident în toate variatele manifestări ale infecţiei.

INFECŢIA INAPARENTĂ

Infecţia inaparentă este *asimptomatică,* fiind decelată numai prin

Scanned with OKEN Scanner

mijloace de laborator, care pun în evidență agentul patogen și modificările imunologice (între care și instalarea imunității specifice), care nu existau înainte de infecția inaparentă. Spre deosebire de infecția latentă, *infecția inaparentă are o evoluție acută și ciclică, urmată de imunitate*. Lipsa manifestărilor de boală se datorește fie unor slabe calități patogenice ale agentului infecțios, fie unei rezistențe crescute din partea organismului-gazdă. Infecțiile inaparente sînt, pentru unele entități infecțioase, foarte frecvente. În infecția poliomielitică, proporția de forme inaparente, față de cele clinice, este de 100—200 : 1. Alte exemple de infecție inaparentă: infecția difterică, rubeola, infecția meningococică. Importanța infecțiilor inaparente este imensă pentru epidemiologie, deoarece aceste infecții sînt responsabile de multitudinea imunizărilor oculte, care apar într-o populație.

BOALA SUBCLINICĂ

Boala subclinică nu are expresie clinică, dar se deosebește de infecția inaparentă, prin faptul că în această formă apar *tulburări funcționale* și *leziuni organice*. Noțiunea de boală subclinică include și posibilitatea apariției unor *complicații* și a *cronicizării* infecției, care rămîn necunoscute mult timp, în lipsa unei expresii clinice. Acesta este cazul, de ex., al formelor subclinice și anicterice de hepatită acută virală, al unor ciroze posthepatitice, al unor nefrite postinfecțioase etc. Important este faptul că *aceste boli subclinice pot fi diagnosticate în stadiul infraclinic* (preclinic), prin teste de laborator (biochimice, histologice, histochimice și umorale).

INFECȚIA LATENTĂ

Infecția latentă este o *infecție asimptomatică*, în care agenții patogeni (virusuri, bacterii, protozoare) persistă timp îndelungat în stare vie în țesuturile organismului-gazdă (ani de zile sau toată viața), fără a se putea detecta prin mijloace clinice prezența lor. Infecția latentă poate deveni însă evidentă clinic, după un timp variabil, prin acțiunea unor factori favorizanți. De ex., infecția herpetică latentă poate fi activată de un stress, de o iritație mecanică, de expunere la căldură sau la ultraviolete[42].

Există o *mare diversitate de infecții latente*, și anume:

— *Infecția latentă fără multiplicare microbiană*. Un exemplu îl constituie conservarea sporilor de bacili tetanici, în cicatricele unor vechi plăgi de război. Starea de „repaus" a acestora poate înceta prin condiții locale nou-create (traumatism, intervenție chirurgicală), ceea ce favorizează multiplicarea lor și declanșarea tetanosului.

— *Infecții latente prin incubație prelungită* (luni și ani) se constată în paludism, în amibiază.

— *Infecții latente durabile, cu recidive ulterioare posibile* (tuberculoză, bruceloză).

— *Infecții latente virale cu toleranță imunologică*[2, 38]. Un exemplu este coriomeningita limfocitară la șoarece[13], la care infecția se realizează chiar în uter, însă anticorpii nu apar niciodată la șoarecele astfel infectat („toleranță imunologică"), care nu face o boală activă, dar elimină toată viața virusul în jurul său[13]. Un exemplu de boală umană de acest tip este hepatita cu virus B.

— *Infecții latente virale fără toleranță imunologică*[2], *cu durată lungă* (luni, ani sau toată viața). Aceste infecții sînt foarte frecvente (herpesul

Scanned with OKEN Scanner

recidivant, infecția cu virus varicelo-zosterian, boli produse de arbovirusuri, infecția cu virus citomegalic, rubeola congenitală etc.). Nu se cunoaște exact mecanismul în aceste infecții latente în organisme imunologic competente. Se pare că ar exista totuși o deficiență în mecanismul imunitar, probabil la nivel celular, în aceste infecții virale persistente.

— Unele infecții latente virale pot produce *transformări celulare* și *pot determina tumori* (virusuri oncogene): virusurile din grupul herpes (herpes 1 și 2, EBV, citomegalic), virusul West-Nile[43], virusul hepatitei B (generează hepatom).

BOALA VIRALĂ CU EVOLUȚIE LENTĂ
(infecții cu slow-virusuri)

Acest tip evolutiv de boală virală, s-a observat la animale (boala scrapie la oi), dar și la om. Boala este caracterizată prin afectarea lentă și progresivă a sistemului nervos central[12].

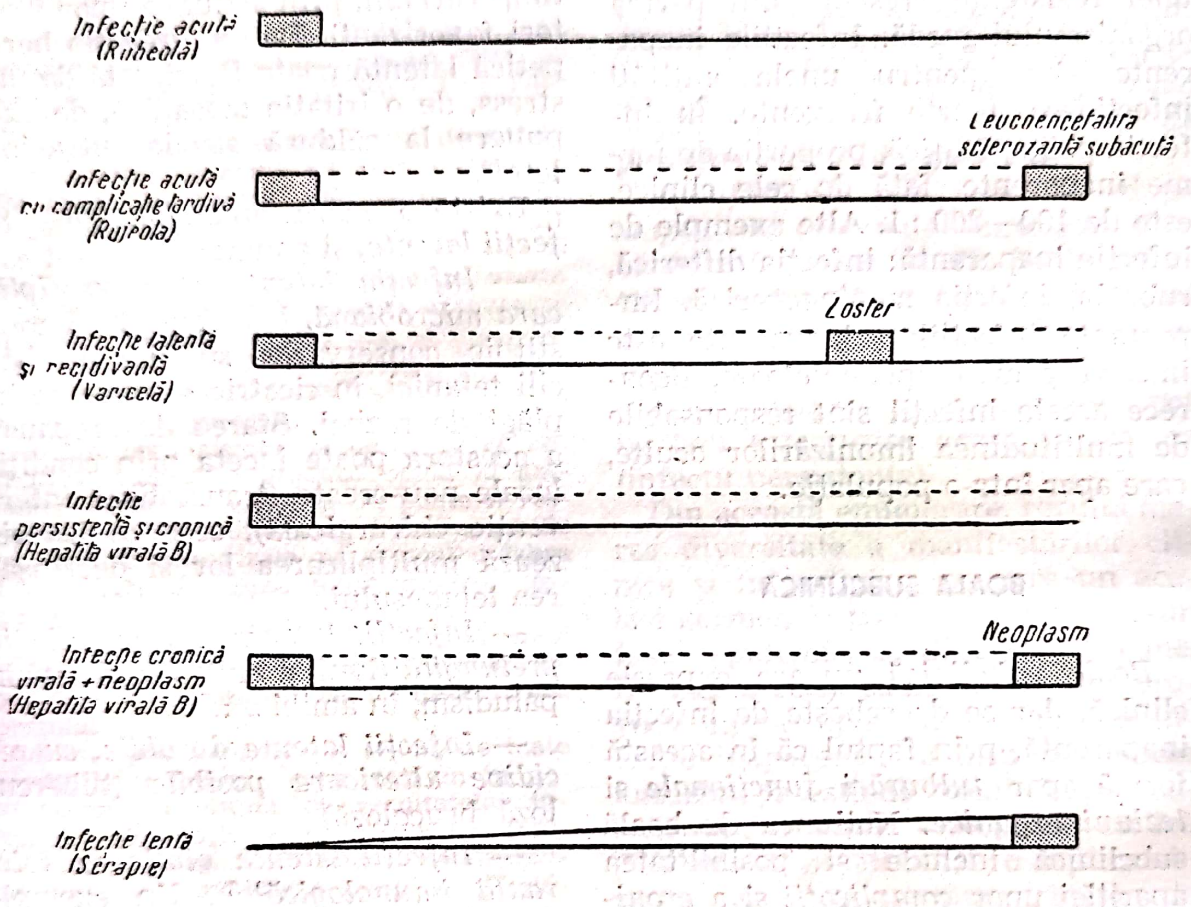


Fig. 8 — Modalități evolutive ale infecțiilor virale
(modificat după Fr. Cathala, *Science et Avenir*, 1976, Dec., 1 209).

Un exemplu, la om, este *boala kuru* (cu o incubație de 2 ani), apărută la indigenii din Noua Guinee, care prezintă manifestări progresive de dezordine a funcției motorii (cerebeloase și apoi totale), psihice (labilitate emoțională) și apoi demență și exitus.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalopatia Jakob-Creutzfeld, boală de același tip, cu o evoluție lungă și fatală afectează adulții și bătrînii. Boala evoluează cu tulburări de comportament, mioclonii, ataxie, disartrie, demență și deces în comă, după cîteva luni sau 1 an de la debut (vezi și cap. 26).

Panencefalita subacută sclerozantă (PESS) este o altă boală cu evoluție asemănătoare, lentă, fiind atribuită unei infecții persistente și lent evolutive cu virus rujeolic sau, probabil, și cu alte virusuri (vezi și cap. 26).

În toate aceste cazuri, *evoluția particulară* a infecției virale pare să fie determinată de o defecțiune imunologică, cu o *multiplicare lentă a virusului*. Aspecte asemănătoare s-au observat și la copii vaccinați cu vaccin viu antirujeolic, care au primit concomitent gamma-globuline, precum și la copii vaccinați cu vaccin antirujeolic inactivat și intrați în contact ulterior cu virus viu (bolnavi de rujeolă).

Diversele modalități de evoluție a infecțiilor virale sînt redate schematic în fig. 8.

STAREA DE PURTĂTOR DE GERMENI

Oricare din stările infecțioase, expuse mai sus, reprezintă și o stare de *purtător de germeni*. În sens larg, se înțelege prin purtător de germeni: *bolnavul, convalescentul* și *persoanele sănătoase, care adăpostesc germeni patogeni* (purtători „sănătoși sau aparent sănătoși" sau asimptomatici).

Există *purtători temporari* și *purtători cronici*.

Importanța epidemiologică cea mai mare o reprezintă în practică, *purtătorii sănătoși*, greu de depistat și mult mai numeroși decît bolnavii, într-o populație dată. Starea de *purtător sănătos de germeni* survine la persoane la care infecția se rezumă la o multiplicare locală a germenilor, de obicei la poarta de intrare sau/și la distanță, într-un țesut sau organ oarecare (de ex., veziculă biliară pentru bacilul tific). Procesul local de multiplicare se desfășoară cu minime reacții locale sau total absente și fără reacții generale. Purtătorul de germeni, în acest sens, este o persoană sănătoasă, de obicei imună sau cu o apărare puternică, depistarea lui fiind rezultatul analizelor bacteriologice. Unii autori susțin că, și la acești purtători, există modificări patologice locale, dar fără expresie clinică sau suficient de discrete ca să nu atragă atenția în mod deosebit (colecistită cu tific, amigdalită cronică cu prezența de difterici, colită discretă cu bacili dizenterici). De aici, și denumirea mai prudentă, de *purtători aparent sănătoși*, așa cum este situația și a purtătorilor de virus hepatitic B, clinic aparent sănătoși, dar care la examenul histologic prin biopsie hepatică prezintă modificări histopatologice în variate grade.

Modificările morfologice existente la purtători exprimă deci un proces inflamator local, la nivelul căruia se produce o multiplicare continuă a germenilor și care întrețin astfel, un timp variabil, dar îndelungat, starea de purtător de germeni.

În cazul infecțiilor bacteriene, tratarea acestor stări patologice locale, prin antibiotice sau prin intervenții chirurgicale constituie singura condiție eficace pentru suprimarea stării de purtător de germeni.

INFECȚIA LOCALĂ

În acest caz, *agenții patogeni rămîn cantonați* și se multiplică la *poarta de intrare* și în vecinătatea acesteia (furunculul stafilococic, uretrita gonococică, pustula malignă, rinita virală etc.). Incubația nu este bine determinată, fiind în general

Scanned with OKEN Scanner

scurtă. Debutul fenomenelor morbide este în funcție de numărul germenilor infectanți, de viteza lor de înmulțire și de rezistența organismului.

Evoluția infecției locale este variată: vindecare, cronicizare, propagare regională sau transformare într-o infecție generală septicemică.

INFECȚIA DE FOCAR

Infecția de focar este o formă particulară a infecției locale, evoluînd *cronic*, cu manifestări locale minime sau total absente, dar cu *tulburări evidente la distanță*: subfebrilitate cu evoluție intermitentă, afectarea stării generale, mialgii, artralgii, purpură. Acestea sînt manifestări toxico-septice, pe un teren sensibilizat la infecție, care nu cedează decît după suprimarea prin extirpare chirurgicală sau prin sterilizarea infecției de focar (otită, mastoidită, sinuzită, amigdalită, colecistită, prostatită etc.). Ele pot fi locul de pornire a unor septicemii. O denumire sugestivă, „gazde de hoți", a fost dată de Mironescu acestor focare, aparent tăcute prin aspectul lor local, dar generatoare de aspecte morbide la distanță.

INFECȚIA REGIONALĂ

Infecția regională cuprinde un teritoriu mai întins, de obicei, teritoriul aferent porții de intrare a agentului infecțios, prin afectarea vaselor limfatice și a ganglionilor limfatici regionali. Acest aspect apare în unele infecții cu piogeni, cu proces infecțios local, limfangită și adenită tributară.

Alte *exemple de infecție loco-regională:* infecția tuberculoasă, forma ganglionară a tularemiei, pesta bubonică, limfogranulomatoza inghinală benignă.

BOALA INFECȚIOASĂ GENERALĂ (SISTEMICĂ)

În *boala infecțioasă generală*, germenii patogeni disemineză pe cale circulatorie în variate țesuturi și organe, la distanță de poarta de intrare sau de focarul infecțios primar.

Sînt 2 forme: *boala infecțioasă ciclică* și *septicemia.*

De menționat că o formă particulară și foarte gravă a infecției generale bacteriene (mai ales cu germeni gramnegativi) este *șocul infecțios* (endotoxinic, toxemic), rezultat din revărsarea bruscă în sînge a unei cantități mari de germeni conținînd endotoxine (vezi cap. 11).

Boala infecțioasă ciclică. Se caracterizează printr-o *evoluție regulată* (clinică, imunologică și anatomopatologică), cuprinzînd mai multe perioade sau etape, care se succed într-un timp limitat, de regulă constant: *perioada de incubație, debutul, perioada de stare*; în caz de vindecare, urmează *perioada de descreștere* și apoi *perioada de convalescență,* cu instalarea unei stări de imunitate specifică. Exemple: rujeola și celelalte viroze eruptive, tifosul exantematic, febra tifoidă etc.

În boala infecțioasă ciclică, doza de germeni nu influențează (pînă la un anumit punct) durata perioadei de incubație și evoluția bolii, fiind suficientă o cantitate minimală de germeni pentru declanșarea infecției și a bolii. Pe lîngă receptivitate, în producerea bolii ciclice este nevoie și de o anumită reactivitate a organismului, boala infecțioasă ciclică a omului fiind un mod caracteristic de a răspunde al organismului uman la anumiți agenți patogeni.

Septicemia *(vezi și cap. 17).* Este o modalitate a infecției generale, caracterizată printr-o *evoluție clinică neregulată,* imprevizibilă (spre deose-

Scanned with OKEN Scanner

bire de bolile ciclice) și de obicei *foarte gravă*, cu frisoane, febră neregulată și înaltă, fenomene nervoase și prezența de erupții tegumentare și *metastaze septice* în diferite țesuturi și organe. Procesele imunitare dețin un rol minim sau sînt absente cu totul.

Septicemia este definită prin prezența următoarelor date: o *poartă de intrare* a infecției, un *focar septic* (în care agentul infecțios se multiplică) în contact cu un vas sanguin și din care, în mod intermitent sau continuu, germenii sînt vărsați în sînge, *bacteriemie* (prezența de germeni în sînge) și prezența de *metastaze septice* (care pot deveni, la rîndul lor, focare septice secundare de însămînțare a sîngelui). Septicemia poate rezulta direct dintr-o infecție exogenă sau dintr-un proces infecțios local.

Prezența trecătoare de germeni în sînge, fără determinarea de metastaze septice și fără a determina un tablou clinic de durată, se definește ca o *bacteriemie*, care trebuie deosebită de tabloul clinic al septicemiei. Bacteriemii pot surveni în multe boli infecțioase (pneumonie pneumococică, toxiinfecții alimentare cu salmonele, pielonefrite acute etc.), ca și după extracții dentare septice (hemoculturi pozitive în 50% din aceste cazuri), în cursul unei intervenții chirurgicale pe procese septice.

INFECȚIA CRONICĂ

O modalitate evolutivă a bolilor infecțioase este *infecția cu evoluție cronică*, în care agentul patogen persistă și acționează vreme îndelungată în țesuturile organismului-gazdă.

Exemple: dizenteria bacteriană cronică, bruceloza cronică, nefrita, metrita, hepatita virală cronică, unele boli provocate de protozoare (toxoplasmoza, malaria etc.).

O *formă particulară* a bolii infecțioase este aceea de *evoluție cronică*, cu *multiple recrudescențe*, „forma ondulantă", care are la bază un mecanism complex, la care participă, pe lîngă procesul infecțios cronic, și un mecanism de autoîntreținere prin autoanticorpi, unul din aspectele cele mai importante ale imunopatologiei.

PATOGENIA BOLII INFECȚIOASE. FACTORI ȘI ETAPE

Pentru a se produce boala infecțioasă, este necesar ca microorganismele patogene să pătrundă în organismul-gazdă, să se multiplice în țesuturile acestuia, să se răspîndească de la poarta de intrare, învingînd mijloacele de apărare și să determine modificări patologice. La fiecare stadiu al procesului infecțios, intervin *factori specifici* din partea microorganismului și a gazdei, care determină finalmente patogenicitatea acestuia[27]. Acești factori au fost mai bine definiți, la nivel molecular, datorită recentelor progrese ale biologiei moleculare.

Astfel, s-a demonstrat, pentru etapa inițială a agresiunii infecțioase, rolul deținut de *receptorii celulari*[9, 44], pe care se fixează *componentele specifice microbiene*, în mod selectiv, prin interacțiuni specifice. În acest mod, s-a înțeles mai bine *tropismul* unor virusuri și bacterii pentru anumite celule.

În *infecțiile virale*, s-a demonstrat că virusurile posedă pe suprafața exterioară a capsidei polipeptide virale specifice, care interacționează cu receptorii celulari ai gazdei.

Astfel, pentru *reovirusuri*[27] s-a arătat că acestea dețin pe capsidă 3 proteine cu rol distinct în patogenie: proteina sigma 1, cu rol în recunoașterea receptorilor, determinînd astfel tropismul celular și tisular, precum

Scanned with OKEN Scanner

și răspunsul imun, umoral și mediat celular; o altă proteină capsidică determină natura finală a răspunsului imun; proteina sigma 3, care inhibă sinteza de ARN și proteine în celula gazdă și este totodată sediul unor mutații, permițînd virusului să determine mai mult o infecție persistentă decît una litică[27]. Fiecare din aceste acțiuni sînt dirijate de anumite gene ale genomului viral.

Virusul gripal se fixează pe celulele gazdei, ca rezultat al interacțiunilor dintre glicoproteina hemaglutininei de pe învelișul viral și receptorii conținînd acid sialic, de pe suprafața celulei gazdă[44]. În patogenia infecțiilor virale respiratorii, intervin și anumite anormalități ale cililor epiteliului respirator provocate de virusuri (modificări ale microtubilor ciliari).

Aceste exemple, alte informații din domeniul biologiei moleculare a infecțiilor virale, sînt nu numai de interes academic, dar prezintă o impor-

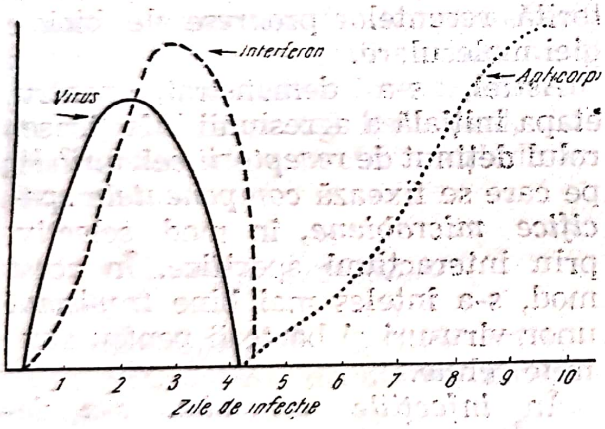


Fig. 9 — Infecția virală (schematic). *Curba apariției inferferonului precedă apariția anticorpilor.*

tanță practică, atît pentru dezvoltarea de noi vaccinuri (recombinante, sau folosirea de anumite polipeptide), cît și pentru terapia antivirală, care poate interveni la diferite etape ale infecției virale. Astfel, *rimantadina* poate inhiba atașarea virusului gripal de receptorii celulari, prevenind infecția gripală cu virus A. Alte substanțe pot acționa direct împotriva unor enzime necesare replicării virale, cum este modul de acțiune al substanței antivirale denumite *acyclovir* în infecția herpetică. Activitatea antivirală exercitată de *interferoni* este nespecifică și mai complexă, blocînd anumiți receptori și stimulînd imunitatea mediat celulară (celule *NK*, celule *T*).

În *infecțiile bacteriene,* rolul receptorilor celulari ai gazdei este similar pentru fixarea bacteriilor *(aderența),* proces la care bacteria participă cu anumite structuri macromoleculare antigenice de la suprafața bacteriei[3]. La streptococii piogeni, proteina M deține un rol important în aderarea germenilor pe receptorii epiteliului faringian și, în acest scop, se speră că anticorpii anti-proteina M ar putea preveni fixarea (imunizarea cu proteină M). În procesul de aderență, bacteriile participă cu structuri macromoleculare (proteice, glicoproteice, lipoproteice), denumite *adezine,* constituite din *fimbrii* sau *pili* (filamente neflagelare la suprafața bacteriilor gramnegative) sau *fibrile* (la suprafața bacteriilor grampozitive).

Receptorii celulari au structuri chimice diferite, putînd fi: gangliozizi specifici pentru enterotoxina holerică, pentru E. coli enterotoxigen (ETEC); steroli, pentru B. pertussis; acid sialic, pentru Mycoplasma. Prezența receptorilor celulari corespunzători diferitelor adezine determină specificitatea strictă a aderenței bacteriene. Aderența implică nu numai procesul de colonizare a epiteliilor mucoaselor, dar și înfrîngerea apărării locale.

În continuare, *procesul infecțios* se poate desfășura, în funcție de capacitatea invazivă și patogenică a

Scanned with OKEN Scanner

germenilor, sub forma următoarelor „modele“:

— *Infecția cu caracter neinvaziv.* Germenii nu depășesc bariera epitelială, rămînînd cantonați la poarta de intrare, unde se multiplică și acționează local sau la distanță prin toxine sau prin efecte litice locale, iritative. Exemple sînt infecțiile produse de: E. coli (ETEC), B. pertussis, Corynebacterium diphteriae.

— *Infecția cu caracter invaziv local.* Germenii depășesc bariera epitelială și pătrund în spațiile subepiteliale, grație unor enzime, toxine și altor componente patogenice, realizînd un proces distructiv local. Exemple: dizenteria (bacteriană și amibiană), enterocolita cu Salmonella spp. sau cu E. coli enteroinvazivi (EIEC).

— *Infecția generală (sistemică).* Infecția depășește factorii locali de apărare și se produce diseminarea germenilor în organism pe cale limfatică sau sanguină, realizîndu-se o *boală infecțioasă ciclică* sau o *septicemie.*

O variantă a bolii infecțioase cu caracter sistemic se realizează prin introducerea directă în sînge a antigenului patogen, prin înțepături de insecte, mușcături de căpușe, plăgi prin mușcătură de animale, plăgi traumatice, inoculări accidentale. Această modalitate este frecvent realizată în natură în cazul multor boli infecțioase (paludism, rickettsioze, febră galbenă, rabie, hepatită de tip B etc.).

MANIFESTĂRI LOCALE ȘI GENERALE ALE BOLII INFECȚIOASE

În cursul bolilor infecțioase, apar variate *manifestări locale* (la poarta de intrare a infecției) și *generale,* a căror patogenie este complexă, reprezentînd:

— alterări în fiziologia și morfologia normală a organismului, ca rezultat al infecției;

— reacții ale organismului față de infecție.

Uneori, aceste reacții ale organismului, prin intensitatea sau localizarea lor, devin *patologice* și adesea chiar periculoase pentru existența organismului (reacții alergice și imunopatologice). În unele infecții virale, are importanță mai mult în producerea bolii *răspunsul imunologic* al organismului decît efectul lezional direct al virusului (efectul citopatic)[21].

Mecanismele responsabile de aceste fenomene se pot intrica, rezultînd aspecte complexe. Cunoașterea acestor mecanisme și a efectelor lor, în cursul bolilor infecțioase, prezintă o deosebită importanță pentru a se include măsurile de corectare necesare: *tratamentul patogenic* și *simptomatic,* în tratamentul complex al bolilor infecțioase.

Principalele mecanisme și manifestări, care intervin în cursul bolilor infecțioase, sînt cele ce urmează.

INFLAMAȚIA

Inflamația este o reacție complexă de apărare locală a țesuturilor, în zona unde au pătruns agenții infecțioși. Inflamația este „mijlocul de apărare cel mai activ și totodată cel mai răspîndit din regnul animal“ (Mecinikov).

Inflamația începe, după o scurtă perioadă de ischemie, printr-o *vasodilatație* importantă, care duce la creșterea fluxului sanguin la locul infecției. Concomitent, se produce o încetinire a curentului sanguin și o permeabilizare crescută a capilarelor pentru lichide și celule. Aceste *modificări vasculare* se datoresc unor substanțe eliberate din țesuturile le-

Scanned with OKEN Scanner

zate: *histamină, serotonină, bradikinine* și *prostaglandine*[32].

Un alt fenomen care apare este *migrarea leucocitară*, prin marginația leucocitelor și apoi *diapedeza* acestora. Chimiotactismul pozitiv al fagocitelor se datorește, în mare parte, unui principiu, produs de celulele lezate, precum și acțiunii microorganismelor infectante.

Concomitent, apar în focarul inflamator *tulburări metabolice* intense („incendiu metabolic"), caracterizate prin acidoză metabolică, apariția de enzime proteolitice, hipoxie, acumulare de lichid intercelular. În fazele ulterioare ale procesului inflamator, intervin și alți mediatori umorali, ca: *limfokine, factorii complementului, plasmina*.

Toate aceste fenomene se exprimă macroscopic prin fenomenele clinice ale infecției: *rubor, tumor, calor, dolor* et *functio laesa*. Creșterea temperaturii locale tisulare nu este însă o regulă. Îndeosebi, în infecțiile locale stafilococice, temperatura locală poate fi chiar mai scăzută (între 35 și 37°), față de țesuturile învecinate[41, 42], probabil din cauza unei jenări a circulației prin coagularea intravasculară. Apar, astfel, neraționale compresele umede și reci, care se aplică uzual în astfel de cazuri.

După constituirea exsudatului inflamator, procesul inflamator local poate deveni *supurativ* (formarea de puroi), se poate însoți de exsudate inflamatorii organizate (false membrane faringiene sau laringotraheobronșice) sau se poate cazeifica sau fibroza. Deși inflamația este o reacție de apărare cu rol protector, prin unele aspecte, ea poate afecta în sens negativ organismul-gazdă (de ex., fenomene mecanice de compresiune a organelor prin abcese sau de obstrurare a căilor respiratorii prin false membrane etc.). În aceste cazuri, procesele inflamatorii trebuie corectate prin medicații antiinflamatorii.

EFECTE TOXICE

Efectele toxice microbiene, frecvente în cursul bolilor infecțioase sînt adesea pe primul plan și intense, chiar catastrofice, constînd din *tulburări funcționale* și *leziuni organice*.

Toxinele bacteriene. Aceste toxine sînt cele mai importante și, după importanța lor în patogenia bolii, se împart în mai multe categorii[33].

1. *Toxine puternice.* Acestea sînt singure responsabile de simptomatologia bolii respective. Astfel, sînt: *exotoxina tetanică*, produsă de *Cl. tetani; exotoxina botulinică*, produsă de *Cl. botulinum* (cele mai puternice toxine cunoscute pentru om); *exotoxina difterică*, produsă de *C. diphteriae*. Exotoxinele creează „starea de toxemie", avînd un tropism marcat pentru anumite celule, asupra cărora acționează, provocînd alterări pînă la gradul de ireversibilitate.

Toxina botulinică este o neurotoxină, care acționează pe sistemul nervos periferic (somatic și simpatic), împiedicînd sinteza sau eliberarea de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase. *Toxina tetanică* este tot o neurotoxină, care acționează însă central blocînd (ca și stricnina) inhibiția sinapselor în sistemul nervos central, acționînd pe gangliozizi. *Exotoxina difterică* acționează împiedicînd sinteza proteinelor la nivelul unor celule susceptibile (cardiace etc.).

2. *Alte toxine*, care sînt de importanță semnificativă, însă fără să fie singure responsabile pentru simptomele bolii: *toxina eritrogenică* a streptococilor beta-hemolitici grup A (provoacă apariția erupției în scarlatină); *alfa-toxina stafilococilor*

Scanned with OKEN Scanner

(crește permeabilitatea membranelor); *alfa-toxina* produsă de *Cl. welchii,* care este o lecitinază acționînd asupra fosfolipidelor membranelor celulare.

Tot atît de importante sînt *endotoxinele bacililor gramnegativi,* substanțe lipopolizaharide, rezultate din dezagregarea bacteriilor respective. Ele acționează provocînd febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, șoc, diaree, tulburări nervoase cu prostrație și moarte. Producerea de histamină contribuie la aceste efecte.

3. *Toxine puse în evidență in vitro* (efectul *in vivo* este insuficient cunoscut). *Enterotoxina* produsă de *Sh. shigae* este citotoxică, determinînd leziuni celulare (edem cu hiperpermeabilizare vasculară și leziuni celular-intestinale).

4. *Exotoxina holerică* este o *enterotoxină,* capabilă de a stimula puternic secreția de lichid și electroliți în peretele intestinal. Mecanismul molecular constă din activarea sistemului adenil-ciclază-AMP-ciclic. Acest mediator celular nespecific exercită efectul de secreție intestinală de lichid și electroliți, prin creșterea activității locale a adenilciclazei (de cîteva ori) și activarea AMP-ciclic. Efectul este deosebit total de efectul citotoxic al toxinei dizenterice, enterotoxina holerică putînd fi denumită *citotonică*[15]. În același mod, acționează și *enterotoxina* tulpinilor enteropatogene de *Esch. coli.*

Toxicitatea virusurilor. Se admite că *virusul gripal* și alte *mixovirusuri* posedă o *toxină virală*[36]. Pentru aceasta, pledează efectele citopatice din culturi și mai ales fenomenele de tip toxic, care apar în cursul unor astfel de boli virale și care se obțin și experimental pe animale. Particulele virale posedă uneori și un efect piretogen, deși mai puțin intens decît ca acela produs de endotoxinele bacteriene. Alte efecte toxice se datoresc substanțelor rezultate din distrugerea unor celule ale organismului, care sub formă de produse de dezintegrare proteică și amine biogene, acționează cu efect piretogen și asupra circulației. Cercetări recente (1985) au arătat că virusurile pot altera funcțiile celulare fără a distruge celula, aspectul morfologic rămînînd normal[22].

Toxine ale altor agenți patogeni. Unii *fungi* posedă toxine (aflatoxina și sporidesmina), care pot produce fenomene toxice, numai cînd sînt luate odată cu hrana. În general, în infecțiile fungice umane, nu s-au putut pune în evidență toxine fungice, simptomatologia micozelor sistemice fiind determinată de factorii mecanici și de sensibilizarea organismului.

La *protozoarele patogene* pentru om *(Plasmodium* și *Entamoeba),* nu s-au putut demonstra, în mod evident, toxine.

EFECTE PATOGENE DE TIP COMPETITIV

Acest mecanism patogenic este realizat de germeni neproducători (sau puțin producători) de toxine, îndeosebi de virusuri, prin sustragerea, din celulele pe care le parazitează, a substanțelor necesare metabolismului celular și, în final, epuizarea și distrugerea acestor celule. O astfel de acțiune, de ex., este realizată de *virusul poliomielitic* asupra unor celule nervoase sau unele tipuri de virus din grupul *Coxsackie B* asupra celulelor miocardice[4] etc. Nu există infecție virală fără leziuni celulare (reversibile sau ireversibile). Pe un alt plan, un efect asemănător îl are *parazitul malaric* asupra hematiilor, în forma asexuată de dezvoltare.

FEBRA

Febra este o manifestare comună și caracteristică bolii infecțioase, fără a fi o manifestare obligatorie și nici patognomonică. Fiziologic, fenomenul se definește ca „o stare în

Scanned with OKEN Scanner

care nivelul de reglare a centrului reglator al temperaturii este mai sus situat decît la sănătoşi".

Febra trebuie deosebită de *hipertermie* atît ca mecanism, cît şi clinic şi terapeutic[10]. *Febra* este produsă prin dereglarea centrului termoreglator din hipotalamusul anterior, prin acţiunea unor pirogeni endogeni (vezi fig. 10)[10]. *Hipertermia* este produsă prin expunerea organismului la o temperatură mare, exogenă (insolaţie, spaţiu supraîncălzit), centrul termoreglator rămînînd reglat la nivelul normotermic, în timp ce temperatura corpului creşte, acesta fiind depăşit în capacitatea lui de a pierde căldură. Hipertermia constituie o stare critică şi o urgenţă terapeutică.

Febra este un *sindrom,* caracterizat prin hipertermie, cefalee, deseori frisoane, mialgii, artralgii, stare de slăbiciune, polipnee, tahicardie şi catabolism crescut şi modificări decelate prin laborator (VSH crescut, fibrinogen crescut, proteina C-reactivă), aşa-numiţii reactanţi ai fazei acute a infecţiei.

Mecanismul de producere a febrei, la nivel molecular a fost elucidat numai în ultimile 3 decenii. Aşa cum rezultă din fig. 10, cercul patogenic decurge astfel[8, 10]:

— Producerea febrei începe prin acţiunea unor *pirogeni exogeni* (virusuri, bacterii, fungi, exotoxine, endotoxine, antigene diverse, complexe antigen-anticorp, medicamente la sensibilizaţi), care *activează leucocitele fagocitare* (neutrofile, mononucleare, celule Kupffer şi alte celule ale S.R.E.).

— Leucocitele astfel activate dau naştere la *pirogen endogen,* identificat ca *interleukina-1,* care are multiple activităţi biologice şi intervine în faza acută de răspuns a organismului la infecţie, inducînd febra printr-o acţiune asupra hipotalamusului anterior, unde se află *centrul termoreglator* (în aria preoptică).

Interleukina-1 stimulează sinteza de *prostaglandine E* şi monamine în vecinătatea centrului termoreglator, conducînd la dereglarea centrului termic din hipotalamus şi apariţia febrei.

În continuare, intervine *activitatea centrului vasomotor,* prin eferenţele periferice (vasoconstricţie, frisoane), la conservarea şi producerea stării de febră.

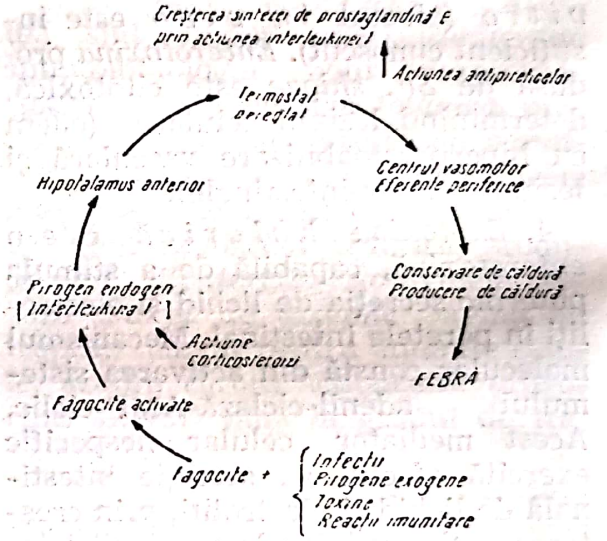


Fig. 10 — Mecanismul producerii febrei (după Ch. Dinarello, în Cecil-Textbook of Medicine, ed. a 17-a, 1985).

Pirogenul endogen poate fi produs şi de unele tumori (febra prin tumori), iar o febră hipotalamică poate fi produsă şi direct de hemoragii, traumatisme şi tumori cerebrale, în vecinătatea centrului termic.

Mecanismul de producere a febrei este important de cunoscut pentru cunoaşterea modului în care acţionează *antipireticele*; acestea (acid acetilsalicilic, paracetamol) intervin prin inhibiţia de prostaglandine din seria E în hipotalamus. Corticosteroizii intervin mai devreme în mecanismul febrei, prin reducerea

Scanned with OKEN Scanner

formării de pirogen endogen și a procesului inflamator.

Febra, mecanism de apărare? S-au purtat multe discuții asupra rolului febrei în apărarea antiinfecțioasă, dacă este utilă sau este obligatoriu a fi combătută[11, 29]. Observații mai vechi au semnalat vindecarea unor boli în cursul unor boli infecțioase febrile: cancerul (unde se încearcă și astăzi hipertermia), vindecarea sifilisului terțiar prin malarioterapie sau a uretritei gonococice prin hipertermie*.

Alte studii au adus unele dovezi asupra efectului favorabil al febrei în vindecarea unor boli, prin împiedicarea multiplicării virale și stimularea producției de interferoni (Lwoff în cercetări făcute asupra infecției poliomielitice experimentale pe animale)[17]. Este probabil că afectarea temperaturii optimale pentru multiplicarea fiecărui virus (există mutante adaptate la rece, altele la căldură) să acționeze inhibînd, parțial sau complet, dezvoltarea virală.

Alte argumente pentru efectul favorabil al febrei: stimularea axului hipofizo-suprarenal („sindromul de adaptare", după Selye), stimularea reacțiilor nespecifice de apărare (fagocitoză, interferon) prin proteinoterapie etc.

Nu trebuie uitate însă *efectele nefavorabile ale febrei,* mai ales ale febrei foarte înalte, asupra aparatului cardiovascular, împiedicarea unor funcții importante, accentuarea nevoii de oxigen cu creșterea catabolismului, declanșarea unor tulburări de coagulare și altele. Este evident că hipertermiile și febra prelungită trebuie controlate în continuare prin antipiretice.

Se cunosc încercări de tratament prin *hipotermie* (hibernație artificială) în unele boli infecțioase, caracterizate prin toxemie (tetanos) sau în speranța obținerii prelungirii vieții și a vindecării în rabie (încercările noastre)[39].

Eutermia apare totuși ca cea mai rațională de menținut și în terapia bolilor infecțioase (sau cel puțin, corectarea stărilor de hiper- și hipotermie).

MANIFESTĂRI CUTANATE

Tegumentul reprezintă, pentru multe dintre bolile infecțioase cu caracter sistemic, ca și pentru cele localizate, expresia unor modificări fizio- și morfopatologice, cu importanță de mult recunoscută pentru recunoașterea bolii, păstrînd și astăzi o mare valoare clinică pentru diagnostic (vezi și cap. 5).

Modificările cutanate apar, fie printr-o *inoculare directă* (placardul erizipelatos, antraxul cutanat), fie printr-o *diseminare hematogenă, limfogenă* sau prin *răspîndirea pe piele* a microorganismelor patogene.

Pentru interpretarea manifestărilor cutanate, în cursul unei infecții, sînt necesare: cunoștințe de „abecedar dermatologic", și anume: recunoașterea eflorescențelor cutanate primare (maculă, pată purpurică, placă urticariană, papulă, nodul, veziculă, pustulă, flictenă) și a celor secundare (escoriații, ulcerații, scuame etc.), precum și unele reguli de examinare a unei erupții (vezi cap. 5).

MODIFICĂRI HEMATOLOGICE

Hemograma. În cursul bolilor infecțioase, *leucocitele* prezintă modificări cantitative* și calitative,

* Numai două microorganisme patogene nu pot rezista la temperaturi tolerate de om: *Treponema pallidum* și *Neisseria gonorrhoeae.*

* Limitele numărului normal de leucocite: 4 300—10 800 (4,3—10,8×10^9/litru)[45].

Scanned with OKEN Scanner

care fără să fie constante și nu totdeauna foarte caracteristice pentru unele boli infecțioase, contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenice și la recunoașterea acestor boli.

În majoritatea bolilor infecțioase, *neutrofilia* și *eozinopenia* constituie un aspect uzual. *Neutropenia* apare în salmoneloze, bruceloză, tuse convulsivă, viroze, infecții cu Chlamydia și cu protozoare. O *leucopenie* cu *neutropenie* pronunțate, constituie un *signum mali ominis* în bolile bacteriene (febră tifoidă, pneumonii, septicemii). *Eozinofilia* este tipică pentru helmintiaze (trichineloză), fiind frecventă în bolile produse de protozoare, ca și în unele infecții bacteriene (scarlatina), precum și în febra medicamentoasă (post-chimioterapice). *Limfocitoza* pronunțată apare în tusea convulsivă; limfocitoze în grad variat sînt prezente în unele boli bacteriene (bruceloză, tuberculoză), în viroze și infecții cu protozoare. Apariția unor limfocite tinere, cu granulații azurofile se semnalează în viroze („virocite") sau celule de iritație Türck și plasmocite (în rubeolă). În mononucleoza infecțioasă, mononuclearele sînt crescute ca număr și modificate ca aspect.

O *leucocitoză extremă,* cu mare *neutrofilie* și apariția de neutrofile tinere, mielocite, metamielocite (reacție leucemoidă) poate să apară în pneumonii severe sau în alte infecții bacteriene grave. O *leucopenie marcată,* cu *neutropenie,* poate fi efectul unui tratament anterior cu citostatice, sau o reacție adversă după o chimioterapie cu acest risc (cloramfenicol, sulfamide).

Aproape toate bolile infecțioase afectează *eritropoieza* (cu excepția celor de scurtă durată). *Anemia* rezultată poate avea cauze multiple[40]: deficiență de aport de fier, pentru sinteza hemoglobinei; scăderea producției eritropoietinei (hormon care controlează eritropoieza); influența infecției și a toxemiei direct asupra hematiilor sau asupra măduvei osoase. O *anemie intensă,* care apare brusc poate fi rezultatul unuia din următoarele mecanisme:

— hemoliză prin hemolizine bacteriene (clostridii, stafilococi, streptococi) sau prin mecanism imunologic (aglutinine la rece);

— distrugere eritrocitară (malarie);

— defecte structurale ale hematiei, de ordin genetic (sferocitoză ereditară, hematii „în țintă", deficiență de G_6-Ph-D), peste care se suprapune infecția;

— sîngerări (febră tifoidă, sindrom purpuric Henoch-Schönlein).

Viteza de sedimentare a hematiilor *(VSH).* În majoritatea bolilor infecțioase, VSH este crescută; este neafectată în cele de scurtă durată. Este ușor scăzută în hepatita acută virală și în tusea convulsivă.

Creșterea VSH este determinată de creșterea în plasmă a concentrației fibrinogenului și a globulinelor (alfa-1 și alfa-2), precum și de scăderea albuminei. Este un test de boală organică, fără specificitate, care apare în variate infecții, în orice proces de inflamație, în boli de colagen, în disproteinemii, în unele boli renale și în neoplasme avansate.

Proteina-C-reactivă. Este denumită astfel, întrucît reacționează (precipită) cu hidrocarbonatul C de pneumococ. Ca și VSH, *proteina C-reactivă nu este specifică,* apărînd în boli infecțioase, dar și în stări însoțite de inflamație sau de distrugeri tisulare. Este normală la persoane sănătoase (inclusiv la gravide, la care VSH este crescută) și în boli cu caracter funcțional.

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată *(CID, coagulopatie de consum, sindrom de coagulare*

Scanned with OKEN Scanner

„mascată"). Este un proces de coagulare intravasculară generalizată și tranzitorie, caracterizat prin obstruarea vaselor mici cu trombusuri de fibrină, cu trombocitopenie și prăbușirea factorilor de coagulare (prin „consum").

Este caracterizat *clinic,* printr-un tablou grav, constînd din erupții hemoragice, hemoragii interne, tendință la șoc, oligurie, anurie, dispnee, convulsii, comă[26].

Sindromul de *CID* poate avea *cauze multiple:* infecțioase, factori fizici, complexe imune, intoxicații, embolie amniotică, leucoze, hemoliză (transfuzie cu sînge incompatibil), tumori[16] etc.

Diagnosticul biologic de *CID* se pune pe următoarele date: scăderea (prăbușirea) unor factori de coagulare (II, V, VII, X și fibrinogen); trombocitopenie (50 000—100 000/mmc); anemie hemolitică cu schizocite; prezența de produși de degradare a fibrinei în ser; lipsa (eliminarea) unei fibrinolize primitive. Anatomopatologic, se constată necroze și hemoragii în diferite organe[13].

Sindromul *CID* poate să apară complicînd și agravînd tabloul clinic în *diverse infecții:* viroze eruptive (rujeolă, variolă), arboviroze (febre hemoragice, boala pădurii din Kyasanur), febra dengă, febra galbenă și alte boli virale[19], rickettsioze (febra pătată a Munților Stîncoși etc.), septicemii cu șoc endotoxinic; meningococemie (sindromul Waterhouse-Friderichsen); tuberculoza miliară, malarie etc. Dintre septicemii, *CID* apare mai frecvent în septicemii cu anaerobi (post abortum) și în cele cu bacili gramnegativi[25].

Tratament: heparină (100 U/kilocorp la 4 ore, intravenos); terapie substitutivă cu trombocite și cu fibrinogen (sau transfuzie de sînge); terapie cauzală eficace (antimicrobiană).

TULBURĂRI METABOLICE

În bolile infecțioase, metabolismul este crescut prin predominanța catabolismului și pierderi de azot și minerale accentuate de febră. Variate alte tulburări metabolice apar frecvent în cursul bolilor infecțioase, agravînd evoluția acestora sau contribuind la întreținerea secundară a bolii. Astfel, apar *tulburări în echilibrul hidroelectrolitic* (Na· K, Ca), în *echilibrul acido-bazic,* tulburări prin *acumulări de substanțe toxice* (uree, corpi fenolici aromatici, amoniu etc.) și prin *insuficiență hepatică* și *renală.*

Sînt importante și *tulburările respiratorii* și de transport de oxigen, determinate de agenții infecțioși și de toxinele lor, prin alterarea raportului ventilație/circulație și, în final, realizînd detresă respiratorie acută[24].

FENOMENE DE HIPERPERMEABILIZARE A MEMBRANELOR

Aceste fenomene se produc în cazul unor boli, fiind provocate, fie de acțiunea unor toxine (stafilococică, streptococică etc.), fie direct prin multiplicarea în celulele endoteliale a agenților infecțioși (în rickettsioze). La aceste perturbații, contribuie și substanțe de tip histaminic, rezultate din distrugerile celulare și care accentuează acest proces de hiperpermeabilizare („cerc vicios"). Rezultatele acestei hiperpermeabilizări patologice constau din ieșirea din vase a apei, a mineralelor și a proteinelor, cu formarea unui edem celular. Astfel de tulburări, denumite și *„sindromul de insuficiență capilară"*, au fost evidențiate în rickettsioze, între care în tifosul exantematic[31].

Sindromul de alterare a peretelui capilar poate să apară și în boli virale (forme grave de gripă, poliomielită, rujeolă și alte viroze)[37].

Scanned with OKEN Scanner

FENOMENE MECANICE

În unele boli infecţioase, pot apărea *fenomene mecanice,* cu rol important patogenic. Exemple de fenomene mecanice provocate prin: ruperea capilarelor şi apariţia de hemoragii intracutanate, în mucoase sau în diferite organe (în tifosul exantematic sau în febra tifoidă); hemoragii şi perforaţii intestinale sau leziuni distructive intestinale (în dizenteria bacteriană şi amibiană); trombozarea capilarelor din creier şi din alte organe, prin hematii parazitate, cu un număr imens de paraziţi malarici, în coma malarică. În micozele sistemice, fenomenele mecanice ocupă de asemenea, un rol important.

FENOMENE ALERGICE
(de hipersensibilizare)

Noţiunea de *alergie* reprezintă o reactivitate modificată a organismului faţă de substanţe specifice, denumite *alergene,* faţă de care organismul răspunde prin *reacţii alergice.* Acestea pot rămîne la nivelul celular sau umoral subclinic, dar se pot deseori exterioriza prin variate manifestări, alcătuind componenta alergică a simptomatologiei unei boli infecţioase. Uneori, aceste fenomene alergice pot lua aspecte grave, complicînd evoluţia bolii.

Reacţiile de hipersensibilizare (alergice) se împart, în funcţie de timpul necesar apariţiei lor, de la contactul cu antigenul, în 2 categorii:

— *reacţii de tip imediat* (depind de anticorpii serici), cum este *şocul anafilactic,* care apare imediat sau la cîteva minute după contactul cu alergenul respectiv;

— *reacţii de tip întîrziat* (depind de sensibilizarea celulară), cum este alergia la tuberculină şi la alte proteine, în care fenomenele apar după 24—72 de ore de la contactul cu alergenul respectiv.

Schematic, variatele *tipuri de hipersensibilizare* se clasifică în 4 tipuri[20], primele 3 fiind de tip imediat, iar tipul 4 fiind de tip întîrziat.

1. *Anafilaxia* sau *tipul I* poate fi sistemică (şocul anafilactic) sau localizată. În acest tip de reacţie (Portier şi Richet, 1902), se eliberează mediatori, ca: histamină, kinine (bradikinină), serotonină, prostaglandine, heparină, factor activator de trombocite, factor chemotactic pentru eozinofile şi substanţa „slow-reacting" (SRS). Manifestări generale: colaps circulator, spasm al musculaturii netede, creşterea permeabilităţii capilare, edem al tractului respirator, tromboze capilare, hemoragii intestinale. Manifestări locale: astm bronşic, astm alergic la polen, urticarie.

2. *Reacţii citotoxice* sau *tipul II.* În aceste reacţii, anticorpii se combină cu un antigen existent în ţesuturi (celular sau extracelular). Exemple: reacţiile de incompatibilitate ABO, în cazul unor transfuzii incompatibile; unele nefrite.

3. *Reacţii prin complexe antigen-anticorp* sau *tipul III.* În aceste reacţii, intervine şi activitatea complementului, expresia clinică fiind *vasculita.* Aceste vasculite pot fi *localizate,* cu hemoragii şi necroză (reacţia Arthus), sau *generalizate,* în care sînt afectaţi şi glomerulii renali cu producerea de glomerulonefrită.

Astfel de reacţii, constînd din *complexe antigen+anticorp* generează leziuni celulare şi apar în multe boli infecţioase[20], şi anume: în *infecţii virale* (febre hemoragice, febra dengă, mononucleoza infecţioasă, hepatita virală B, varicela etc.); în infecţii bacteriene (meningococemia cu artrite şi vasculite alergice; infecţia cu streptococi beta-hemolitici grup A cu endocardita, glomerulonefrita; lepra; infecţia stafilococică); în *boli pa-*

Scanned with OKEN Scanner

razitare[23] (malarie, toxoplasmoză, leishmanioză). Reacții prin complexe antigen-anticorp apar și în numeroase *alte boli* (LED, boala reumatică, tiroidita Hashimoto etc.).

4. *Reacții de hipersensibilizare de tip tardiv* sau *tipul IV*. Acestea sînt *reacții mediate celular*, prin limfocite și macrofage, și care apar lent, după 1—3 zile de la contactul cu alergenul. Aceste reacții nu sînt produse de anticorpi, ci de *limfocitele T* sensibilizate. Prototipul de reacție întîrziată este *alergia la tuberculină*, care apare la persoanele sensibilizate printr-o infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*. Alte reacții similare: la brucelină, la histoplasmină, la paraziți pluricelulari. Aceste reacții, care apar tardiv (24—72 ore de la contactul cu un alergen) pot persista mai multe zile; histologic, sînt modificări inflamatorii pronunțate și persistente, cu infiltrație celulară și induratie locală.

Reacții alergice întîrziate apar și în variate *boli infecțioase*, prelungind și complicînd evoluția bolii și anume: bruceloză, salmoneloze, tularemie, lepră, encefalite virale, infecții fungice, infestări cu helminți.

FENOMENE AUTOIMUNE

Paul Ehrlich întrevăzuse acest mecanism *(horror autotoxicus)*, prin care un organism reacționează anormal față de proprii săi constituenți.

Acest mod de reacție, care poate să apară în unele boli infecțioase este determinat de *fenomene imunopatologice*, provocate de apariția de *autoanticorpi*, față de un mare număr de *antigene self*.

Inducția autoimunității se datorește următoarelor *3 mecanisme*[6]: secluzia de antigene, activarea celulelor *B* non-tolerante (prin by-pass al celulelor *T*); dereglarea activității limfocitelor *T*. Astfel, scăderea activității celulelor *T* supresive apare în encefalomielite alergice, LED, sindrom Sjögren, hepatita cronică activă autoimună. Activitatea crescută a celulelor supresive *T* apare în: lepra lepromatoasă, tuberculoza fulminantă, candidoză, mononucleoza infecțioasă și altele[6].

Sînt cunoscute variate manifestări autoimune provocate de sensibilizarea organismului la antigene particulare, formate din propriile produse tisulare ale gazdei, lezate și modificate, prin acțiunea agenților patogeni sau a toxinelor lor. Cavelti[5] (1945) a demonstrat reactivitatea încrucișată a cordului de șobolan cu antigenul de streptococ din reumatismul articular acut. Kaplan și colab. și alții au demonstrat apariția de autoanticorpi față de miofibrile în infecția cu streptococi beta-hemolitici grup A. Astfel se explică și apariția endocarditei reumatismale poststreptococice și a glomerulonefritei acute difuze poststreptococice. Ulterior, (1977) s-au pus în evidență autoanticorpi anti-miocard și în endocardita bacteriană subacută, exprimînd o componentă imunologică a endocarditei infecțioase[7].

O patogenie asemănătoare autoimună au și encefalitele postinfecțioase și postvaccinale, precum și scleroza în plăci. Fenomene autoimune apar și în alte boli infecțioase bacteriene, fungice sau prin protozoare.

ASPECTE CLINICE ALE DINAMICII PROCESULUI INFECȚIOS

Factorii care participă la întreținerea și la desfășurarea infecției sînt numeroși și variați.

Poarta de intrare a agenților patogeni. Pentru a realiza infecția și o anumită boală, fiecare microorganism patogen utilizează o anumită cale (calea preferată) sau chiar mai multe căi pentru a pătrunde în organism.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, bacilul tific, cît timp se află pe piele, nu va provoca niciodată febră tifoidă (cel mult, dacă pătrunde prin mici abraziuni ale tegumentului, va determina o infecție locală, abces cu tifici); vibrionul holeric trebuie să ajungă în intestin, pentru a realiza holera; parazitul malaric trebuie să fie inoculat în sînge, pentru a determina malaria; de asemenea, virusul B al hepatitei acute virale trebuie să pătrundă în sînge (prin inoculare), pentru a invada celulele hepatice.

Tropismul fiecărui germen pentru anumite celule este determinat de receptorii celulari cu care reacționează specific anumite componente microbiene.

Unii germeni folosesc mai multe porți de intrare în organism (de ex., bacilul tuberculos, stafilococul, streptococul etc.).

Agenții patogeni pot deci intra în organism prin tegument, prin mucoase variate sau prin inoculare directă în sînge, prin înțepătura insectelor hematofage și vectoare de agenți infecțioși.

La *poarta de intrare* a germenilor, uneori, nu apare nici un fenomen vizibil clinic (rujeolă, variolă, tifos exantematic etc.), dar alteori pot să apară unul din următoarele aspecte:

a) *reacție inflamatorie locală,* uneori necrotică (șancrul de inoculare), urmată de diseminarea germenilor în organism (sifilis, febra butonoasă etc.);

b) *proces infecțios local* (furuncul, abces, pustulă malignă etc.).

Răspîndirea agentului infecțios. De la poarta intrare în organism, agentul patogen se poate răspîndi în organism în mai multe moduri și anume:

— *extindere locală în suprafață* (erizipel, stomatita cu Candida) sau *în profunzime,* cuprinzînd mai multe straturi tisulare (apendicită, perforație intestinală tifică);

— *extindere regională,* infecția propagîndu-se mai departe prin vasele limfatice, la ganglionii limfatici regionali (infecții cu coci patogeni: limfangită cu adenită regională). Alteori, extinderea limfatică a infecției de la poarta de intrare poate fi numai o etapă, după care urmează pătrunderea în sînge a germenilor (sifilis, tularemie, pestă);

— *diseminarea sanguină,* prin inocularea directă în sînge a agentului infecțios (malarie, encefalită, febră papataci) sau prin propagarea de la un proces infecțios local (septicemie stafilococică, cărbunoasă etc.);

— *diseminare pe cale nervoasă* (virusuri neurotrope: rabie, poliomielită).

În tendința de diseminare a agentului patogen în organism, *barierele de apărare,* care se opun din partea organismului, sînt următoarele: *procesul inflamator local* (prin sistemul reticuloendotelial ganglionar al acestuia, favorizat de creșterea fluxului de sînge în ganglioni și de infiltrația leucocitară), *apărarea la nivelul sîngelui* (fagocitoză și mecanisme umorale).

Bariera hematoencefalitică[14] previne intrarea în creier a unor substanțe existente în circulația sîngelui (Ehrlich, în 1885: unii coloranți de anilină injectați în sînge colorează toate țesuturile, cu excepția sistemului nervos central). Unele antibiotice (penicilina și altele) nu pătrund sau pătrund în cantitate foarte mică prin bariera hematoencefalitică. Este cunoscută raritatea metastazelor la distanță din partea tumorilor primitive cerebrale. Creierul a fost considerat ca un loc care nu lasă să pătrundă autoanticorpii, fapt care pare să nu fie adevărat[28]. În ce privește pătrunderea agenților patogeni (virusuri, bacterii etc.), se cunoaște că protec-

Scanned with OKEN Scanner

ția acestei bariere este numai parțială. Îndeosebi la sugari, gradul de permeabilitate este destul de accentuat. Meningele inflamat devine mult mai permeabil pentru antibiotice și chimioterapice.

Perioadele bolii infecțioase clinice. *Perioada de incubație* reprezintă timpul care se scurge din momentul infectant pînă la apariția primelor simptome și semne ale bolii (locale și generale). Este perioada clinică tăcută a bolii. Existența și durata acestei perioade este determinată de adaptarea germenilor în organism (multiplicarea și diseminarea), de producerea cantității de toxină și de timpul necesar pentru ca aceasta să-și exercite acțiunea nocivă („timpul de incubație a toxinei"), precum și de timpul necesar pentru realizarea tulburărilor și leziunilor, care să dea expresie apariției bolii. Perioada de incubație mai este determinată și de rezistența și de reactivitatea organismului, ca și de instalarea unei anumite stări reacționale față de agentul patogen respectiv.

Bolile infecțioase ciclice au o perioadă de incubație aprox. constantă și doza infectantă de germeni nu prezintă importanță pentru modificarea incubației. În alte boli, doza infectantă de germeni și calitățile lor patogenice pot varia mult durata perioadei de incubație (în septicemii, tetanos, infecții locale).

În general, luînd ca orientare durata medie a perioadei de *incubație*, bolile infecțioase pot fi împărțite în *boli cu incubație scurtă, medie* și *lungă* sau *foarte lungă* și cu incubație *variată*.

a) *Boli cu incubație scurtă* (1—7 zile): adenoviroze, antrax, difterie, dizenterie bacteriană, erizipel, gripă, gangrenă gazoasă, gonococie, guturai, holeră, meningită meningococică, pestă, scarlatină, toxiinfecții alimentare.

b) *Boli cu incubație medie* (8—21 de zile): bruceloza, febra Q, febra recurentă, febra tifoidă, febra butonoasă, hepatita acută virală cu virus A, leptospiroză, malarie, ornitoză, oreion, poliomielită, rubeolă, tetanos, tuse convulsivă, tifos exantematic, varicelă, variolă, herpes zoster.

c) *Boli cu incubație lungă sau foarte lungă:* amibiaza (săptămîni, luni), hepatită acută virală cu virus B (60—180 de zile), leishmanioză (săptămîni — 20 de luni), lepră (luni, ani), rabie (30—90 de zile, luni, ani?), toxoplasmoză (2 săptămîni — luni), tuberculoză (4—6 săptămîni), SIDA (luni-ani)

Perioadele *succesive* ale bolii infecțioase ciclice sînt: *invazia,* cu debutul bolii (brusc, gradat sau lent); *perioada de stare,* cu manifestările esențiale ale bolii (simptome, semne, sindroame și complicații), ca și în cazul unei evoluții favorabile spre vindecare; *perioada de declin* și *de convalescență.* Terminarea bolii infecțioase se poate face în variate moduri: *vindecare,* trecere în *cronicizare* sau *exitus lethalis.*

Vindecarea poate fi completă *(restitutio ad integrum)* sau cu stare de purtător de germeni sau incompletă (sechele funcționale sau organice, rezultînd incapacitatea sau reducerea capacității funcționale, infirmitate, invaliditate).

Perioada de convalescență, în care boala clinică a încetat și organismul își recapătă treptat starea anterioară, prezintă o deosebită importanță și necesită o îngrijire specială, avînd în vedere prevenirea, descoperirea și tratarea variatelor incidente și manifestări evolutive: *prevenirea revenirii bolii* (recădere, reșută), *predispoziția la complicații* prin suprainfecții, trecerea în *starea cronică* a bolii.

Supravegherea medicală a perioadei de convalescență este necesară, nu numai pentru prevenirea eventualităților amintite, dar și pentru asigurarea procesului de recuperare și readaptare ale bolnavului, în care se

Scanned with OKEN Scanner

cuprind: *recuperarea medicală, readaptarea socială, readaptarea profesională.*

BIBLIOGRAFIE

1. ATKINS, E., Badel, P. — Fever. În: The Inflamatory Process, ed. 2-a, vol. III, Acad. Press., N.Y., 1974.
2. ATANASIU, P., PETRESCU, A. — Viroze latente, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1969, *19*, 455.
3. BEACHAY, E. — Bacterial Adherence, *J. Infect. Dis.*, 1981, *143*, 325.
4. DURCH, G. E., și colab. — Coxsackie B Viral Myocarditis and Vasculitis, *Amer. Heart. J.*, 1967, *74*, 13.
5. CAVELTI, P. A. — Auto-antibodies in Rheumatic Fever, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1945, *60*, 379.
6. DIAS DA SILVA, W., GÖTZE, D. — Autoimmunity. În: *O. Bier* Fundamentals of Immunology, ed. a II-a, Springer-Verlag, N. Y., 1986.
7. DASS, S., CASSIDY, S. — Importance of Hearth Antibody in Infective Endocarditis, *Arch, intern. Med.*, 1977, *137*, 1 591.
8. DINARELLO, CH., WOLFF, SH. — Pathogenesis of Fever in Man, *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 607.
9. DRAGOMIRESCU, M., BUZINSCHI, S. — Rolul receptorilor celulari în inserția agresiunii infecțioase, *Bacteriol. (Buc.)*, 1980, *25*, 11.
10. DINARELLO, Ch. — Fever. În: Cecil's Text Book of Medicine, ed. a 27-a, W. B. Saunders Co. N. Y.
11. FAUCONNIER, B. — Moyens de defense de l'organisme contre les infections à virus, *Nouvelle presse med.*, 1972, *2*, 113.
12. GAJDUSEK, D. C. — Slow-virus Infection of the Nervous System, *New Engl. J. Med.*, 1967, *276*, 392.
13. HOTCHIN, E., CINITIS, M. — Lymphocytic Choromeningitis Infection of Mice as a Model for the Latent Infection, *Canada J. Microbiol.*, 1958, *4*, 149.
14. LING, L. S. — The Hematoencephalitic Barrier, *Arch. Neurol. Psichiat. (Chic.)*, 1939, *41*, 51.
15. KEUSCH, G., DONTA, S. — Classification of Enterotoxins, *J. infect. Dis.*, 1975, *131*, 58.
16. LECHER, E. și colab. — Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie, *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, *100*, 22.
17. LWOFF, A. — Factors Influencing the Evolution Viral Diseases at the Cellular Level and in the Organism, *Bacteriol. Rev.*, 1959, *23*, 109.
18. MARGARETTEN, W. — Local Tissue Damage Disseminated Intravascular Clotting, *Amer. J. Cardiol.*, 1967, *20*, 185.
19. MERKAY, D. G., MARGARETTEN, W. — Disseminated Intravascular Coagulation in Virus Diseases, *Arch. intern. Med.* 1967, *120*, 129.
20. MOTA, I. — Hipersensivity. În: Fundamentals of Immunology, ed. a II-a, Springer-Verlag, N. Y., 1986, pag. 243—296.
21. NOTKINS, L. A. — Molecular Biology and Viral Pathogenesis, *New. Engl. J. Med.*, 1985, *312*, 507.
22. OLDSTONE, M. — Viruses Playing New Tricks by Causing Citopathology Absence of Cytolysis, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 665.
23. PANAITESCU, D. — Alergia în parazitoze, *Microbiologia (Buc.)*, 1967, *1*, 1.
24. PĂUN, L., DANCU, I., CHIOTAN, M. — Modificările funcționale ale plămînului în septicemii, *Viața med.*, 1973, *19*, 857.
25. REBEDEA, ILEANA — Sindromul de C.I.D. în cursul septicemiilor de diferite etiologii. Teză de doctorat, IMF, Buc., 1972.
26. SALMON, J. — Le syndrome de coagulation intravasculaire, *Rev. méd. Liège*, 1967, *5*, 108.
27. SHARPE, A., FIELDS, B. — Pathogenesis of Viral Infections, *New Engl. J. Med.*, 1985, *312*, 486.
28. SCHEINBERG, L. C. și colab. — Is the Brain „An Immunologically Privileged Site"? *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1964, *11*, 248.
29. SCHMIDT, K. — Fieber ein Abwehrmechanismus? *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, *102*, 1 805.
30. SIEGERT, R. — Mechanismus des Virusfiebers, *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, *102*, 204.
31. STROE, A., MUSETEANU, C., CIOCÎLTEU, V., MARINESCU, GH., MARINESCU, SPERANȚA — Cercetări clinice și de laborator în tifosul exantematic, Comunicări (I—XI), Acad. R.P.R., București, 30. XII. 1951.
32. SPECTOR, W. — The Pharmacology of Inflammation, Engl. Univ. Press., Londra, 1968.
33. SMITH, H. — Toxic Activity of Microbes, *Brit, med. Bull.*, 1969, *25*, 3, 288.
34. STÎNCĂ, ST. — Medicul social ca factor patologic, Teză de doctorat, Facultatea de Medicină din București, 1891.
35. STEWART, T. G. — Limitations of the Germ Theory, *Lancet*, 1968, *I*, 1 077.
36. STICKL, H. — Gibt es ein Virustoxin? *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, *13*, 638.

Scanned with OKEN Scanner

5

DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

Diagnosticul constituie o adevărată piatră de încercare a medicului, prin care se verifică și se evaluează cunoștințele, experiența și priceperea (sau abilitatea). În bolile infecțioase, diagnosticul are o importanță deseori considerabilă, deoarece de stabilirea corectă și precoce a lui depind atît vindecarea bolnavului, cît și succesul măsurilor profilactice, care trebuie inițiate imediat, pentru prevenirea dezvoltării unui focar epidemic sau chiar a unei mari epidemii. În diagnosticul bolilor infecțioase orice eroare înseamnă nu numai o pagubă adusă bolnavului, dar mai ales colectivității întregi. De ex., nerecunoașterea la timp a unei angine într-o colectivitate sau a unui caz de infecție intraspitalicească poate declanșa o epidemie, sau ignorarea primului caz al unei boli infecțioase grave (holeră, difterie etc.) poate avea consecințe epidemiologice incalculabile, cu importante pierderi de vieți și economice.

CONCEPȚIA ACTUALĂ ASUPRA DIAGNOSTICULUI

În concepția actuală, în diagnostic, *examenul clinic* își păstrează aceeași mare valoare, ca și perspicacitatea clinică („din micile semne au rezultat marile diagnostice", Nanu-Muscel). Fără aprofundarea clinică a bolnavului și fără evaluarea zilnică a evoluției clinice a bolii, nici laboratorul modern nu ar putea fi folosit, ca indicații și interpretare, la nivelul marilor posibilități pe care le oferă.

Totuși, din cauza enormului progres tehnologic, există astăzi numeroase mijloace și metode de laborator, precise și obiective, pentru diagnosticul bolilor infecțioase, și ne bazăm mai puțin pe impresii și pe aprecieri subiective, care altădată dominau în fixarea diagnosticului.

Astfel, nu mai sînt admise astăzi diagnosticul „de impresie" (la prima vedere) și *diagnosis ex juvantibus* (rezultat în urma unei terapii potrivite) sau *diagnosis ex nocentibus* (rezultat din agravarea prin terapia dată)[9].

Există astăzi tehnici de diagnostic și instrumente, care permit o explorare tot mai cuprinzătoare a structurii organelor profunde (biopsii, endoscopii etc.), ca și a capacității lor funcționale (probe funcționale). În acest mod, s-au obținut importante *progrese*, ca:

Scanned with OKEN Scanner

— decelarea tuturor formelor de manifestare a bolilor infecțioase îndeosebi a celor tipice și infraclinice (de ex., formele anicterice ale hepatitei virale, variatele forme clinice ale leptospirozelor etc.);

— fixarea mai precoce a diagnosticului în stadiul preclinic sau, în tot cazul, înainte de perioada de stare avansată;

— precizarea etiologică a unor boli cu o etiologie variată (pneumonii, meningite, septicemii etc.).

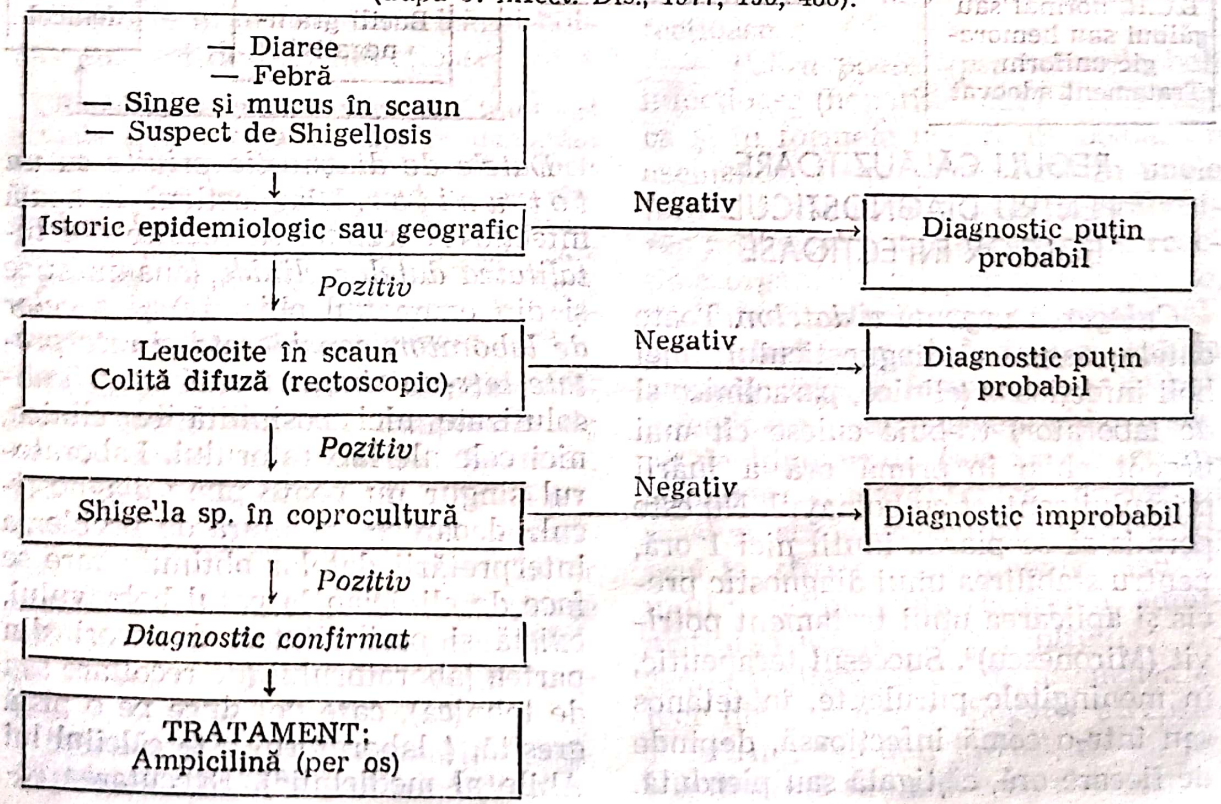
Diagnosticul actual s-a îmbunătățit considerabil, nu numai în finețe și aprofundare, dar și în exactitate, devenind o metodă științifică. Ca rezultat al progresului tehnic în diagnostic, s-a obținut o ușurare în munca clinicianului, dar totdeauna a fost extins și cîmpul preocupărilor și responsabilităților lui.

Utilizarea mașinilor electronice („Computer") — calculatoare sau ordinatoare — în elaborarea diagnosticului trebuie concepută ca un mijloc ajutător important pentru ușurarea calculului de diagnostic în munca medicului[31]. S-au obținut astfel unele realizări practice: analiza și interpretarea electrocardiogramelor prin ordinatoare într-un ritm mai rapid decît o pot face cardiologii[12]; înregistrarea automată a datelor istoricului bolii într-o proporție superioară rezultatelor obținute de medici; diagnosticul secvențional; examinarea periodică a stării de sănătate a populației printr-un triaj *(screening)*, în vederea depistării unor boli latente sau cu largă răspîndire sau pentru identificarea persoanelor cu risc crescut față de anumite îmbolnăviri[23]. S-au publicat (1976, 1977, 1978) scheme pentru diagnosticul bolilor infecțioase exotice prin sistemul algoritm (strategia diagnosticului și tratamentului printr-o secvență specifică logică, cu ajutorul unui computer digitalic) (tabelul V și VI). Computerul este menit să ajute medicul în munca sa, fără a-l putea vreodată înlocui. Decizia finală rămîne și trebuie să fie umană și nu a mașinii[33].

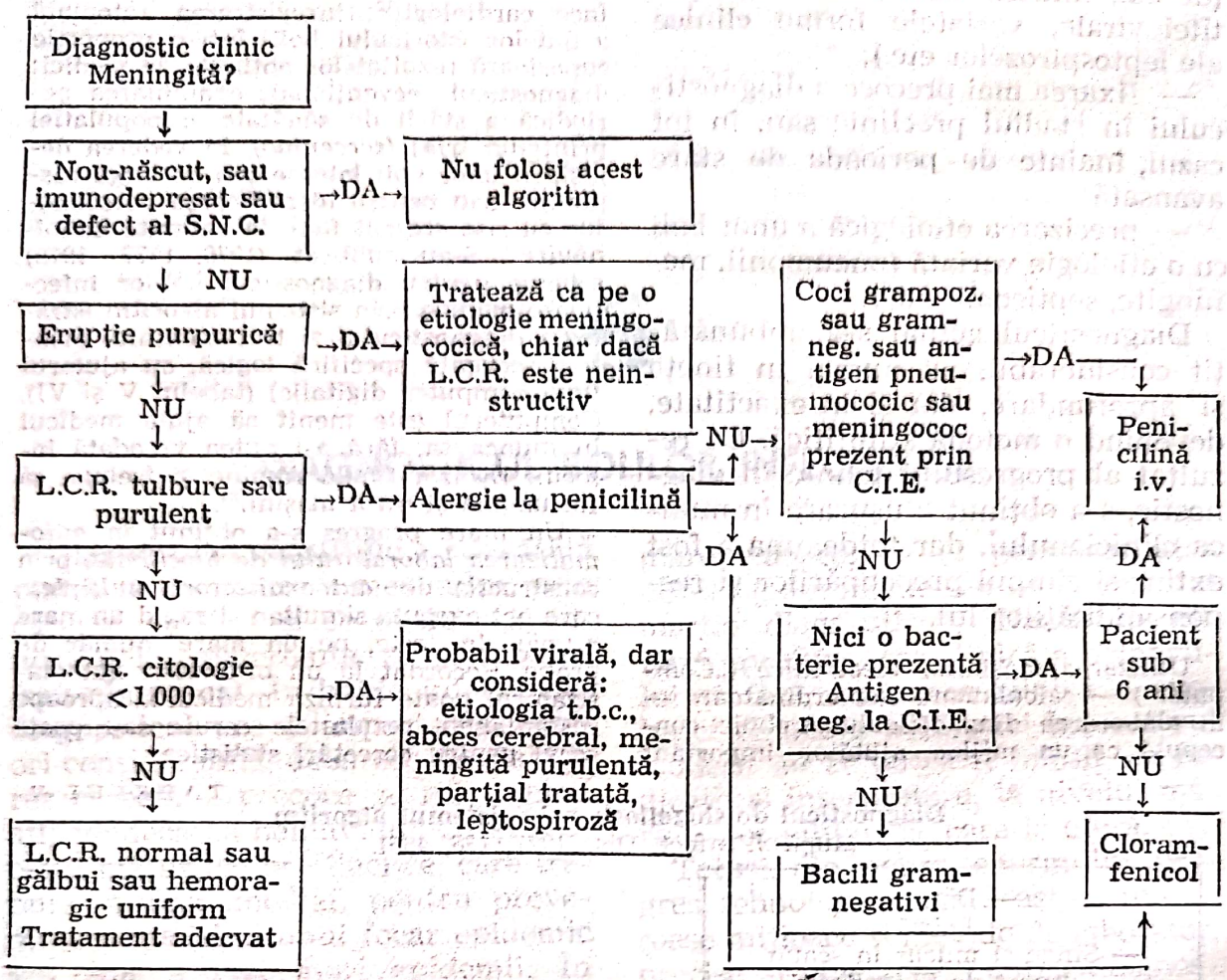
Un mare progres s-a obținut în *automatizarea laboratorului de biochimie*, prin construcția de *autoanalizatori multiplex*, care pot executa simultan și rapid un mare număr de teste, pe un mare număr de probe. Recordat la un ordinator, automatizatorul poate furniza medicului, aproape instantaneu, rezultatele cerute sau poate servi pentru cercetări statistice.

TABELUL V

Diagnosticul de shigellosis prin sistemul algoritm
(după J. infect. Dis., 1977, *136*, 466).



Conduita diagnosticului și tratamentului în formele comune de meningită în sistem algoritm
(după H. Lambert, *Brit. med. J.*, 1978, *2*, 260)



REGULI CĂLĂUZITOARE PENTRU DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

Culegerea urgentă a datelor. Toate datele necesare diagnosticului unei boli infecțioase (clinice, paraclinice și de laborator) trebuie culese cît mai urgent, chiar în prima oră a luării primului contact cu bolnavul. Nu este permis să se piardă inutil nici 1 oră, pentru stabilirea unui diagnostic precis și aplicarea unui tratament potrivit (Mironescu)[3]. Succesul terapeutic, în meningitele purulente, în tetanos sau într-o comă infecțioasă, depinde de fiecare oră, cîștigată sau pierdută.

Datele de diagnostic privite ca un t o t u n i t a r. Diagnosticul de boală infecțioasă trebuie să rezulte din *totalitatea datelor clinice* (anamnestice și din examenul obiectiv) *și a celor de laborator, considerate și interpretate într-un singur tot.* Nu pot fi absolutizate nici posibilitățile clinice, nici cele ale laboratorului. Laboratorul singur nu poate pune diagnosticul, deoarece în afară de problema interpretării datelor obținute care se face de clinician la patul bolnavului, există și posibilitatea de erori din partea laboratorului (de recoltare sau de tehnică), care pot duce pe o pistă greșită, („laboratorul este călcîiul lui Ahile al medicinii"). Executarea co-

rectă a manoperelor de laborator reprezintă o condiție *sine qua non* pentru diagnostic. „Valoarea examenelor de laborator depinde în primul rînd de conștiinciozitatea celui care le lucrează. O analiză neglijent lucrată dă rezultate inexacte, adică departe de a ușura diagnosticul, mai rău ne încurcă“[3].

Este indispensabil să se stabilească un diagnostic etiologic, în toate bolile cu etiologie variată (angine, septicemii, pneumonii, meningite, infecții urinare), avînd în vedere importanța tratamentului antimicrobian. Toate posibilitățile de laborator trebuie folosite în acest scop și din timp.

Anamneza epidemiologică, în examinarea bolnavului infecțios, are o importanță deosebită, ca și *starea imunologică* a bolnavului. Diagnosticul de boală infecțioasă poate fi simțitor ajutat prin aflarea din anamneză a unor contacte infecțioase în familie, școală, colectivități de lucru sau cu ocazia unei călătorii recente. Întrebarea: „*Unde venis*“ (de unde vii?), privind o călătorie recentă în țară și mai ales în străinătate, trebuie să fie obligatorie în anamneza oricărui bolnav suspect de boli infecțioase.

„Rapiditatea mijloacelor de transport actuale și frecvența cu care ne deplasăm în zilele noastre au devenit astfel, încît nu ar putea să existe, undeva pe planetă, o afecțiune epidemică fără ca aceasta să se poată propaga. Într-o lume care merge strîmtîndu-se, voiajurile efectuate de un bolnav, reprezintă unul din elementele esențiale ale anamnezei sale“[25].

În acest mod, medicul se poate orienta imediat spre un diagnostic de boală exotică periculoasă (malarie, holeră), sau poate elucida o comă encefalitică etc. De asemenea, interogarea pacientului asupra vaccinărilor efectuate și asupra bolilor infecțioase suferite, dau indicații asupra stării lui de rezistență sau de receptivitate față de variate infecții.

Efectuarea unui eramen clinic minuțios constituie o altă condiție a unui diagnostic complet de boală infecțioasă.

Pentru clinicianul avertizat, contează toate datele obținute prin examenul obiectiv, inclusiv cele mai mici și aparent neînsemnate, fără a pierde din vedere simptomele majore și recunoașterea principalelor sindroame, care se întîlnesc în bolile infecțioase.

Faciesul bolnavului, caracteristic în unele boli infecțioase, poate orienta medicul, de la început, pe calea unui diagnostic corect (tabelul VII); la fel, și *habitusul* bolnavului, caracteristic prin poziția și aspectele particulare (meningite și tetanos) sau prin starea tifică („de zăcere“) din febra tifoidă sau starea toxemică (șocul septic, endotoxinic) din unele septicemii.

Febra este unul din semnele cele mai obișnuite în manifestările bolilor infecțioase, în așa fel încît prezența unei stări febrile determină în primul rînd cercetarea unei etiologii infecțioase. Există însă excepții (care nu sînt prea rare), în care febra poate lipsi în unele boli infecțioase sau în care febra există în unele boli neinfecțioase.

— *Febra poate lipsi* în unele boli infecțioase (hepatita acută virală etc.), ca și în formele ușoare de boală. De asemenea, febra poate lipsi în unele forme deosebit de grave, cu prăbușirea mijloacelor de apărare și de reacție a organismului (septicemii severe, toxiinfecții alimentare cu colaps algid, holeră, come infecțioase etc.). În anumite stări și forme clinice de boli infecțioase, poate surveni chiar o stare de hipotermie (șoc septic, colaps circulator și stare toxică, hemoragii masive, scăderea bruscă critică a febrei la sfîrșitul pneumoniei sau al unui acces de febră recurentă, administrarea masivă de antipiretice). Uremia și diabetul au de asemenea efect hipotermizant. Sugarii atrepsici și bătrînii fac boli infecțioase cu febră discretă sau chiar cu absența fe-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

Exemple de facies caracteristic în unele boli infecţioase

Facies	*Boala*
Facies „plîns": pleoape tumefiate, conjunctive injectate, lăcrimare şi scurgere apoasă nazală	*Rujeolă*
Masca Filatov: obraji roşii, cu paloare circumorală (facies „pălmuit")	*Scarlatină*
Facies „încruntat", cu conjunctive injectate	*Tifos exantematic*
Fotofobie: tulburări vasomotorii (eritem fugace) şi expresie de suferinţă prin cefalee intensă	*Meningite*
Risus sardonicus: frunte încreţită, fantele palpebrale reduse, colţurile gurii trase	*Tetanos*
Masca de hepatită (asemănătoare cu masca Filatov): pometi roşii, paloare perioralâ cu tonalitate subicterică şi buzele colorate intens în roşu închis, carminat (aspect de buze vopsite)	*Hepatita virală la copii*

brei. Corticoterapia poate determina febra şi poate masca astfel evoluţia unei boli infecţioase (tuberculoză, pneumonie).

— *Febra însoţeşte numeroase boli şi stări neinfecţioase:* hemopatii maligne, neoplasme diverse, colagenoze (în special LED), diverse boli cu patogenie alergică (reumatismul articular acut şi cronic, boala serului etc.), stări de sensibilizare la medicamente (febră de antibiotice etc.), stări subfebrile de natură endocrină, febre periodice etc.

Prin frecvenţa cu care este întîlnită în practică şi prin multitudinea cauzelor care o produc, *febra* pune problemele cele mai dificile de diagnostic. Diagnosticul bolilor febrile constituie una dintre marile probleme în practica medicală[7].

Pentru diagnosticul bolilor infecţioase, înregistrarea corectă a febrei şi aspectul curbei termice constituie elemente de importanţă majoră. Este cunoscut aspectul caracteristic al curbei termice pentru unele boli. Curba febrilă *continuă* (febra tifoidă pe teren nevaccinat), curba febrilă *difazică* (poliomielită, rujeolă, boli prin arbovirusuri), curba febrilă intermitentă cu *accese febrile* la intervale regulate (malarie, febră recurentă, febra de 5 zile etc.), febra cu caracter *ondulant* (bruceloză), febră neregulată *remitentă* (septicemii etc.)

Modificările tegumentului în bolile infecţioase, exprimate prin variate *erupţii* (exanteme), constituie de asemenea un element preţios de diagnostic. Pentru înregistrarea şi interpretarea corectă a unei erupţii trebuie urmărite următoarele reguli:

— Analiza erupţiei după un plan adecvat (tabelul VIII).

— Elementele eruptive trebuie cercetate pe întregul tegument: de la degete (nodulii Osler) pînă la pielea capului.

— Erupţia poate fi modificată de diverşi factori, fiind greu vizibilă în starea de colaps, modificată prin u-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VIII

Analiza unei erupții

a) *Eflorescențele care compun erupția* (caractere): dimensiuni, formă, margine, culoare, eventual relief, senzație la pipăit, comportare la presiune, izolate sau confluente.

b) *Topografia erupției:* generalizată, localizată (unde este localizată).

c) *Locul unde au apărut primele elemente eruptive.*

d) *Modul de formare și de desăvîrșire a erupției.*

e) *Distribuția preferențială* (dominantă) *a elementelor eruptive.*

f) *Intensitatea erupției:* discretă, coerentă, confluentă.

g) *Modul de grupare a elementelor eruptive:* herpetiform, zoniform, circinat, neregulat etc.

h) *Fenomenele subiective însoțitoare:* prurit, dureri, parestezii etc.

i) *Evoluția erupției:* persistentă, efemeră (dispare și reapare rapid), transformare peteșială, viraj în colorit, descuamație.

j) *Modificările erupției prin anumite procedee:* traumatisme, administrare de anticorpi specifici etc.

nele tratamente sau poate lipsi în unele boli de obicei eruptive *(scarlatina sine exanthemate* etc.).

Erupția singură nu pune diagnosticul, ea trebuie cercetată în ansamblul celorlalte manifestări.

Modificările mucoaselor în bolile infecțioase (enantem) prezintă aspecte particulare și utile pentru diagnostic în unele din aceste boli. O manifestare frecventă o constituie *anginele* (vezi cap. 16).

Șocul septic (endotoxic și *toxemic),* una din cele mai grave manifestări care apar în *septicemii, bacteriemii* și în unele boli infecțioase, trebuie diagnosticat și tratat cît mai precoce (vezi cap. 11).

Insuficiența respiratorie acută este prezentă în *viroze respiratorii* (vezi cap. 22), în *tusea convulsivă, în pneumonii bacteriene* etc.

Dezechilibrele hidroelectrolitice, rezultate prin vărsături, diaree, transpirații abundente și/sau lipsă de aport, survin în variate boli infecțioase (mai ales în cele cu localizări în tubul digestiv); acestea trebuie sesizate clinic la timp, cercetate prin examene de laborator și corectate prin terapeutică.

Insuficiența renală acută constituie un sindrom frecvent în bolile infecțioase acute și îndeosebi în septicemii, în șocul septic, în complicațiile renale ale scarlatinei, în leptospiroză, în febra recurentă etc.

Modificările neurologice și psihice apar frecvent în cursul bolilor infecțioase, de obicei ca *sindrom meningitic* și *sindrom encefalitic* (vezi cap. 23—26).

Folosirea corectă a laboratorului constituie o altă regulă importantă. Este necesar ca fiecare medic clinician să știe: ce analiză să ceară, ce produse se recoltează de la bolnav, cînd și cum să le recolteze, cum să le expedieze la laborator. Trebuie să știe, de asemenea, limitele și imperfecțiunile metodelor de laborator, care (chiar corect executate) pot da rezultate fals negative sau fals pozitive.

Astfel, reacțiile serologice pot rămîne negative cu toată prezența bolii, iar rezultatele cercetării agentului patogen rămîn în unele cazuri infructuoase. Uneori, pot să apară reacții fals pozitive pentru lues*, în unele boli infecțioase[16,29], ca de ex., în: malarie (70%), febra recurentă (10—20%), febra mușcăturii de șobolan

* Pentru siguranță (specificitate) se vor face două reacții: o microreacție cardiolipidică (V.D.R.L.) și o reacție de fixare a complementului cu antigen treponemic (extract proteinic solubil de *Tr reiter*)[17].

Scanned with OKEN Scanner

(50%), angina Plaut-Vincent, scarlatină, tuberculoză, ascaridioză, lepră, mononucloză infecțioasă, tripanosomiază, vaccinarea antivariolică; de asemenea, și în unele stări neinfecțioase (sarcină, perioada menstruală, anestezia generală, limfoame, lupus eritematos diseminat, anemia hemolitică). Alteori, apar reacții Widal pozitive (anamnestice), în cursul diferitelor boli infecțioase, la foștii vaccinați antitific. Kaliemia este un insuficient indicator privind rezerva de potasiu (substanță predominant intracelulară). Hiponatremia poate fi datorată unei reduceri de sodiu dizolvat într-un volum normal de lichid extracelular, dar și unei cantități normale sau chiar crescute de sodiu într-un volum anormal de lichid extracelular. În această din urmă situație, este imprudent să se încerce corectarea „hiponatremiei" prin administrarea de sodiu. O stază prelungită prin aplicarea garoului poate furniza un rezultat de proteinemie crescută etc.

Pentru obținerea celor mai bune rezultate în diagnosticul bolilor infecțioase, trebuie să existe o *colaborare strînsă și continuă între clinician și specialistul de laborator*. Este necesară o informare clinică a omului de laborator de către clinician (aspectul clinic, supozițiile de diagnostic clinic), pentru orientarea cercetărilor în laborator și alegerea celor mai bune metode de identificare a agentului etiologic. În același timp, laboratorul informează clinicianul pe parcurs cu datele preliminare obținute pentru orientarea acestuia.

Pentru *obținerea unor rezultate corecte prin examenele de laborator*, clinicianul va respecta următoarele *reguli* (Jawetz):

— produsele se recoltează înainte de administrarea tratamentului antimicrobian;

— se trimite laboratorului o cantitate suficientă de produs de examinat;

— specimenul trimis trebuie să fie reprezentativ pentru boala respectivă (de ex., spută și nu salivă);

— produsul de examinat nu trebuie contaminat cu alți germeni în cursul recoltării sau al transportului (recoltare aseptică cu instrumentar steril);

— expedierea la laborator se face rapid, în condițiile de conservabilitate cerute pentru fiecare specimen;

— examinarea produselor de laborator se face imediat.

METODE DE LABORATOR ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

A. METODE CARE PUN ÎN EVIDENȚĂ AGENTUL PATOGEN SAU ANTIGENUL RESPECTIV SAU PRODUSELE SPECIFICE (TOXINE) ALE AGENTULUI PATOGEN

Agentul patogen al unei boli infecțioase poate fi pus în evidență: la *poarta de intrare* (plagă, faringe etc.); în *ganglionii limfatici* tributari porții de intrare a germenului (pestă, tularemie etc.); în *sîngele periferic* (venos, arterial)[27] *sau profund, în măduva osoasă* sau în *splină* (malarie, leishmanioză, febră recurentă etc.); în variate localizări tisulare și organice, *metastaze* ale agentului infecțios (meninge, splină, diverse cavități seroase: pleură, articulații, peritoneu, pericard); în *produsele de eliminare din organism* (fecale, urină, spută, secreție de vărsături, aspirate bronșice ori traheale, produse de scarificare din leziuni cutanate etc.).

În virozele eruptive (variolă, varicelă, herpes), examenul direct al produselor din leziuni, prin microscopie electronică, pune în evidență virusul respectiv în numeroase cazuri[13,24]. Utilizarea microscopiei electronice în diagnosticul rapid al virozelor respi-

Scanned with OKEN Scanner

ratorii (introdusă în 1967) s-a dovedit o metodă foarte utilă, punîndu-se în evidenţă în secreţia nazofaringiană virusurile respiratorii respective[20], metodă ameliorată prin folosirea imunofluorescenţei.

Izolarea unui agent patogen din organism nu înseamnă totdeauna, şi în mod obligatoriu, că acesta este responsabil de etiologia bolii de care suferă bolnavul. Astfel, izolările de virusuri, bacterii, unii fungi din tractul intestinal, faringe, secreţii bronşice etc. pot proveni din microflora rezidentă normală (germeni comensuali) sau pot reprezenta o stare (tranzitorie ori permanentă) de purtător, fără să aibă nici o legătură cu afecţiunea a cărei etiologie se urmăreşte a fi precizată. În asemenea cazuri, utilizarea altor metode (de ex. serologice) devine indispensabilă pentru precizarea diagnosticului. Izolarea unui enterovirus din tractul intestinal nu are o valoare diagnostică, decît dacă se urmăreşte şi titrul anticorpilor serici respectivi şi dacă se analizează rezultatele de laborator în contextul clinic.

Metodele de laborator, prin care se pun în evidenţă agenţii etiologici ai bolilor infecţioase, sînt următoarele:

— *examenul microscopic direct al produsului provenit de la bolnav* şi *alte metode* (metode variate pentru punerea în evidenţă a agentului patogen sau a agentului specific al acestuia);

— *culturi pe medii adecvate* (izolarea şi identificarea germenului în cauză);

— *inoculări la animale sensibile.*

1. **Examenul microscopic direct şi alte metode.** Aceste examene sînt foarte importante pentru un diagnostic rapid, deseori de importanţă vitală pentru aplicarea tratamentului corect etiotrop.

Tehnicile folosite sînt următoarele:

a) *Frotiuri* din produsele de examinat, colorate cu diferite metode (Gram; Ziehl-Neelsen; fluorocrom, pentru micobacterii; coloraţii pentru fungi; coloraţia Machiavello sau Gimenez pentru rickettsii; coloraţia Giemsa pentru protozoare din frotiuri de sînge sau din măduva osoasă).

b) *Metode optice speciale:* examinare în cîmp întunecat, în contrast de fază.

c) *Tehnica examinării sîngelui în picătură groasă,* utilizată pentru evidenţierea, mai ales de protozoare (parazitul malaric; Borrelia recurrentis, în febra recurentă).

d) *Imunofluorescenţa* (Coons, 1941), în ultimile decenii, a luat o mare extindere în diagnosticul bolilor infecţioase. Este o metodă rapidă şi specifică de punere în evidenţă a antigenelor microbiene (bacteriene sau virale), în produsele recoltate de la bolnav. Se folosesc *anticorpi specifici cuplaţi cu o substanţă fluorescentă* (izotiocianat de fluoresceină), care se pune în contact cu produsul de cercetat, pentru a se fixa pe antigenul specific, presupus prezent. Fenomenul de fixare specifică este vizualizat la un microscop cu o sursă puternică de raze ultraviolete, complexul antigen+anticorp colorat emiţînd o culoare galben-verzuie. *Imunofluorescenţa combină avantajele examenului microscopic rapid, cu specificitatea reacţiilor imunologice.*

Aceasta este *metoda directă,* care prezintă 2 dezavantaje[15]: necesită seruri cu titruri ridicate şi seruri cu anticorpi specifici pentru fiecare antigen.

În *metoda indirectă* (denumită de Coons şi metoda *sandwich*), se folosesc anticorpi antiglobulinici specifici, obţinuţi pe iepuri, conjugaţi cu o substanţă fluorescentă, care se pun în contact cu complexul antigen-anticorp (nefluorescent) şi pe care îl

Scanned with OKEN Scanner

face astfel fluorescent (serul antiglobulinic face astfel vizibilă o reacție antigen-anticorp invizibilă produsă pe lamă)[15]. Metoda indirectă permite și evidențierea anticorpilor din serul bolnavilor, folosind un ser fluorescent antiglobulinic anti-om.

Imunofluorescența este cea mai rapidă metodă, care în cîteva ore permite localizarea și identificarea imunologică a agenților infecțioși, ceea ce prin alte metode ar fi necesitat mai mult zile[1]. Metoda are aplicații în diagnosticul virozelor, al infecțiilor rickettsiene, bacteriene, fungice și în parazitologie, în decelarea autoanticorpilor etc.

Metoda imunofluorescenței posedă aceleași imperfecțiuni și cauze de eroare, cunoscute și pentru celelalte reacții imunologice, care constau din: prezența de antigene comune și complexe la unii germeni și neapariția sau apariția slabă de anticorpi. Un exemplu îl constituie dificultățile de diagnostic pentru germenii din unele cavități naturale (tract intestinal, căi respiratorii), din cauza antigenelor comune, pe care aceștia îi posedă în condițiile de îndelungată convietuire și influență reciprocă. Metoda mai depinde, în mod decisiv, de calitatea reacțiilor.

În țara noastră, imunofluerescența a fost introdusă și extinsă de Balș[2] și, ulterior, și de alți autori.

e) *Vizualizarea la microscopul electronic a unor virusuri:* diferențierea virusului variolic de cel varicelic, în diagnosticul rapid al variolei (prin examenul direct electronooptic al produsului de raclaj din vezicule), sau colorația negativă cu acid fosfotungstic[8].

f) *Imunoelectronoscopia* îmbină examenul electronooptic cu tehnici imunologice, permițînd vizualizarea specifică a antigenelor virale, prin folosirea de anticorpi antivirali marcați cu substanțe electronooptice (feritina), chiar în cantități mici (prin agregarea particulelor virale). Cu această tehnică, se pune în evidență în scaun virusul hepatitei virale A.

g) *Reacții de precipitare.* Prin acestea, se evidențiază antigenul, pus în contact cu anticorpi specifici, într-un *mediu lichid* (reacția de floculare; reacții de precipitare în inel, de ex., reacția Ascoli pentru evidențierea antigenului cărbunos; reacția de precipitare în tub capilar, de ex., evidențierea proteinei C reactive; reacția de precipitare pe lamă) sau într-un *mediu solid* (reacții de difuzie: difuzie simplă, difuzie dublă și metode de difuzie combinate).

Se realizează un precipitat imun alcătuit din antigen+anticorp[19]

Citām dintre reacțiile de difuzie:

— *Imunodifuzia radială* (tehnica Ouchterlony) este folosită pentru decelarea antigenului HBs, proteinei C reactive, alfa-1-proteinei etc.

— *Contraimunoelectroforeza* (CIE) reprezintă o dublă difuzie, în care interacțiunea este accelerată prin trecerea unui cîmp electric prin mediu, antigenul și anticorpul migrînd în sens contrar, unul față de altul.

Această metodă este mai sensibilă decît precedenta, fiind utilizată pentru decelarea antigenului HBs în hepatita virală B, precum și pentru decelarea antigenelor bacteriene în L.C.R., în meningite bacteriene. Dispunînd de seruri specifice (antimeningococic, antipneumococic, anti-H. influenzae), se pot decela antigenele respective, chiar în unele cazuri în care examenele bacteriologice (frotiuri, culturi) au fost negative. Rezultatele se dau rapid în circa 1 oră.

h) *Tehnica radioimună* (RIA) folosește izotopi radioactivi, obținîndu-se printr-un dozaj imunometric evidențierea de cantități infime de antigen (sensibilitate de peste 10 000 ori mai mare, ca imunodifuzia Ouchterlony în agar/agaroză acetat de celuloză). Este utilizată, între altele, în diagnosticul hepatitei virale B, prin decelarea antigenului HBs, a anticorpilor specifici în variate boli virale și bacteriene.

i) *Metoda ELISA* (Enzime-Linked-Immuno-Sorbent-Assay), introdusă în ultimii ani (procedeu propus de E. Engwall și P. Perlmann în 1971)[11],

Scanned with OKEN Scanner

s-a dovedit un test de mare valoare în diagnosticul bolilor infecțioase (virale, bacteriene, fungice, cu protozoare și cu helminți), prin marea sensibilitate (ca aceea a testului radioimun), specificitate și simplitate[6].

Testul este similar testului radioimun, dar în locul unui marcaj cu radioizotopi se folosește o enzimă (peroxidază) și un substrat potrivit. Acțiunea enzimei pe substrat produce o schimbare de culoare, care poate fi observată vizual sau cantificată prin citirea la un spectrofotometru (degradarea substratului de către enzimă este proporțională cu concentrația antigenului sau a anticorpului din proba de testat). Produsul de cercetat (antigen sau anticorp) este introdus în tuburi de polistiren (macro-ELISA), sau microplăci (micro-ELISA). Prin această metodă, se pot decela antigene sau anticorpi în cantități extrem de mici.

j) *Tehnici de intensificare a vizualizării reacției antigen-anticorp.* Se realizează prin atașarea anticorpilor specifici de un anumit suport, o bacterie cum este stafilococul Cowan (tehnica coaglutinării pentru decelarea unor antigene bacteriene).

Alteori, se folosesc antigene fixate pe anumite particule: latex, hematii, pentru decelarea unor anticorpi incompleți prin testul Coombs indirect (latex-aglutinare).

Tot un tip de aglutinare pe suport este reacția denumită generic *hemaglutinare pasivă* (HAP), folosită în virusologie, prin utilizarea de hematii încărcate cu un antigen viral și care aglutinează în prezența serurilor imune specifice[8]. Reacția poate fi și *inversă* (HAP inversă), prin care hematiile poartă un anticorp specific pentru decelarea unui antigen (reacție folosită pentru decelarea antigenului HBs).

2. **Culturi** *(hemoculturi, biliculturi, coproculturi, uroculturi* etc.). Acestea urmăresc izolarea și identificarea agenților respectivi (virusuri, bacterii, fungi). Pentru virusuri, există în prezent o gamă largă de culturi de celule, pe lîngă culturile pe oul embrionat, ca și pentru bacterii și fungi.

3. **Inoculări la animalele sensibile.** Sînt folosite atît în diagnosticul bolilor virale, cît și al celor bacteriene. De asemenea, exotoxinele unor germeni (bacilul tetanic, bacilul botulinic) pot fi evidențiate prin inocularea sîngelui de la bolnavi la animale sensibile (șoarece); decelarea enterotoxinei stafilococice se face prin injectarea intraperitoneală la pisoi etc.

B. METODE CARE PUN ÎN EVIDENȚĂ MODIFICĂRILE PRODUSE ÎN ORGANISM DE AGENTUL PATOGEN

1. **Metode care pun în evidență modificări în starea de imunitate a organismului** (reacții de imunitate):

a) *Reacțiile serologice* pun în evidență anticorpi, care apar în ser în urma infecției (aglutinine, antitoxine, anticorpi neutralizanți, anticorpi fixatori de complement, anticorpi aglutinați ai fenomenului de aglutinare a hematiilor, lizine, precipitine etc.). Aceste reacții sînt: *reacții de aglutinare* (reacțiile Widal și Wright), *reacții de fixare a complementului, reacția antistreptolizinelor, reacții de neutralizare a virusurilor, teste de precipitare prin difuziune în agar/gel* etc.

Toate aceste reacții sînt specifice. Sînt reacții ușor de executat, practice, accesibile oricărui laborator. Unele reacții se pot face pe lamă (la patul bolnavului), rezultatul obținîndu-se imediat (reacția Kudicke-Steuer în tifosul exantematic, reacția Huddleson în bruceloză).

Reacțiile serologice se efectuează cel puțin *de 2 ori,* în momente diferite: prima reacție în primele zile de boală și a doua în convalescență (se-

Scanned with OKEN Scanner

ruri-pereche). Urmărirea titrului anticorpilor în dinamică, cu constatarea unui titru în creștere, are o valoare diagnostică considerabilă și conferă o siguranță mult mai mare decît un titru înalt al unei singure reacții.

Interpretarea rezultatelor. Reacțiile serologice se interpretează de clinician în complexul celorlalte date clinice și de laborator. Un rezultat pozitiv nu indică, în mod necesar, prezența unei boli, putînd reprezenta anticorpi postvaccinali, cum sînt aglutinele O și H după vaccinarea antitifoidică. Alteori, pot fi reacții încrucișate între reacțiile serologice pentru diferite boli, din cauza unor înrudiri antigenice: între tifoidă și alte salmoneloze, între tularemie și bruceloză etc. Testele intradermice efectuate înainte de reacțiile serologice pot stimula formarea de anticorpi, astfel încît rezultatele obținute să nu fie semnificative.

Alte neajunsuri sînt cele comune tuturor reacțiilor imunologice. Ele nu dau rezultate constante, putînd fi negative în absența formării de anticorpi sau avînd un titru nesemnificativ, în urma slabei formări de anticorpi, sau prin neutralizarea anticorpilor serici de o cantitate mare de antigen (fenomenul de „zonă") etc. Pentru un diagnostic precoce al bolii, reacțiile serologice dau rezultate prea tardive, odată cu apariția anticorpilor respectivi, în perioada de stare sau chiar în convalescență.

b) *Intradermoreacțiile de imunitate* (reacția *Schick* în difterie și *reacția Dick* în scarlatină) pun în evidență receptivitatea sau rezistența organismului față de infecția respectivă, în funcție de absența sau de prezența anticorpilor specifici. Se introduce intracutanat o anumită cantitate de toxină (unitate reacțională cutanată), care la organisme receptive (neimune) provoacă o infiltrație și o roșeață a tegumentului (reacție pozitivă), în timp ce la un organism imun reacția este negativă. În diagnosticul difteriei, reacția Schick ajută la deosebirea stării de purtător de bacil difteric (reacția Schick negativă) de starea de boală. De asemenea, punerea în evidență a unui viraj imunologic (de la pozitiv la negativ), prin practicarea reacției în 2 momente diferite, constituie un argument pentru diagnosticul bolii clinice, precum și pentru decelarea bolii inaparente.

Rezultatul intradermoreacției poate fi modificat printr-o reacție alergică concomitentă, prin sensibilizarea organismului la toxina respectivă, incomplet purificată. Din această cauză totdeauna se injectează la celălalt braț martorul (toxina distrusă prin fierbere).

c) *Reacțiile serologice nespecifice* pun în evidență anticorpii, care apar în cursul unor boli, dar care nu sînt specifici pentru boala respectivă. De ex., *reacția Paul-Bunnel* (evidențiază anticorpi eterogeni în mononucleoza infecțioasă), *testul aglutininelor la rece* (în pneumonia atipică cu *Mycoplasma* etc.).

2. **Metode moderne de diagnostic prin decelarea claselor de imunoglobuline** *(IgM, IgG)*[8,14]. Dintre clasele de imunoglobuline, care apar ca răspuns imun la agresiunea infecțioasă, primele survin imunoglobulinele din clasa *IgM* și care dispar apoi, odată cu terminarea bolii acute (fig. 11). Prin acest aspect, *IgM devine martorul unei infecții acute,* prezente sau foarte recente, servind totodată pentru *diagnosticul precoce al unei boli infecțioase,* virale sau bacteriene. În acest scop, este necesar un singur test pentru diagnostic.

Imunoglobulinele din clasa *IgG* apar mai tîrziu (fig. 11) în convalescență și persistă toată viața, exprimînd *starea de imunitate obținută după o infecție.* Prezența lor constituie astfel un *martor al unei infecții*

Scanned with OKEN Scanner

anterioare, încheiate, și în nici un caz, al unei infecții prezente sau foarte recente.

Pentru determinarea diferențiată de IgM și IgG cele mai adecvate sînt

3. **Anticorpii monoclonali.** Au fost folosiți din 1981 în scintigrafia cu anticorpi în depistarea tumorilor; au un mare viitor și în diagnosticul infecțiilor[22].

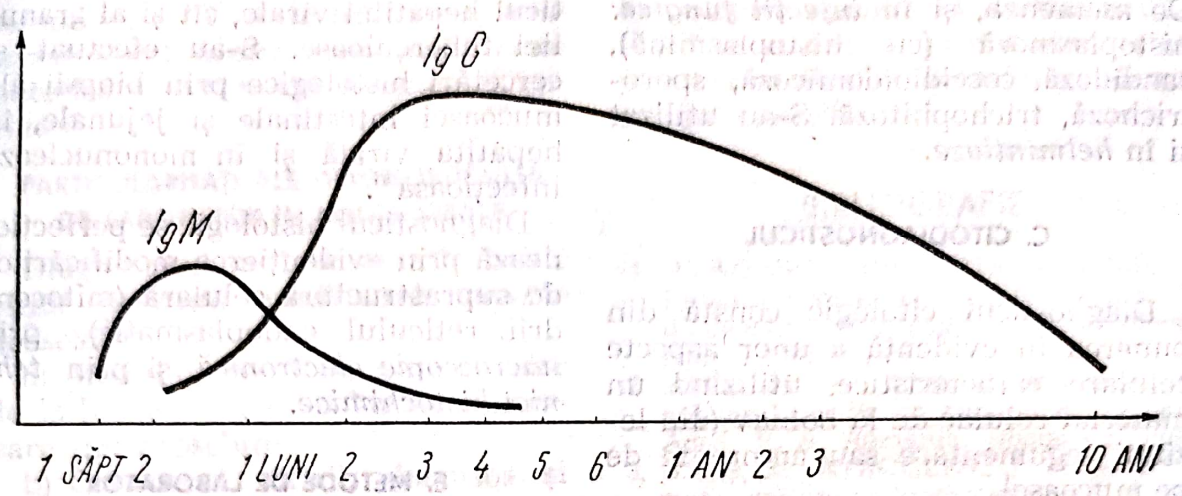


Fig. 11 — Dinamica anticorpilor IgM și IgG în infecții.

testele moderne: ELISA sau testul prin imunofluorescență. Testul imunoenzimatic are multiple avantaje, avînd o mare sensibilitate (de 50—100 ori mai mare decît reacția de fixare a complementului), o mare specificitate, determinarea cantitativă posibilă, standardizare și automatizare, precum și un dezavantaj: cost ridicat.

Testul de imunofluorescență are o sensibilitate similară, o specificitate înaltă, și este mai puțin costisitor. Dezavantaje: aprecieri subiective, rezultate fals pozitive (prin anticorpii antinucleari) și fals negative.

Ambele teste se folosesc cu succes în diagnosticul precoce al bolilor virale și al unor boli bacteriene.

Reacția de fixare a complementului nu permite decelarea izolară a IgM, iar anticorpii decelați persistă, nefiind adecvați pentru diagnosticul bolii acute decît în cursul surprinderii apariției lor în cursul unei infecții sau a creșterii semnificative a titrului (de 4 ori).

4. **Reacții care pun în evidență sensibilizarea organismului față de agenții infecțioși** *(intradermoreacții alergice).* Aceste reacții pun în evidență starea de reactivitate schimbată a organismului (starea de sensibilizare: de tip imediat sau întîrziat), survenită în urma contactului cu agentul patogen. Aceste reacții exprimă trecerea printr-o infecție, avînd valoarea unui *test de infecție* și nu totdeauna de boală. Surprinderea unui viraj de la negativ la un răspuns pozitiv poate servi ca un test de infecție (boală) recentă.

Se injectează intradermic 0,2 ml antigen microbian, după care la 24—48 de ore, în caz că organismul este infectat și sensibilizat față de antigenul respectiv, va apare o reacție a pielii, sub forma unei infiltrații roșiatice, uneori destul de intensă.

Exemple de *intradermoreacții alergice:* cu *tularină* (în tularemie), cu *brucelină* (în bruceloză), cu *tuberculină* (în tuberculoză), cu *toxoplasmină* (în toxoplasmoză), *intradermoreacția Cassoni* (în hidatidoză), *reacția Frei*

(în limfogranulomatoza veneriană, cauzată de *Chlamydia lymphogranulomatis*). Intradermoreacții de sensibilizare s-au practicat și în unele *infecții virale:* oreion (cu antigen urlian) și în boala zgîrîieturii de pisică. De asemenea, și în *infecții fungice:* histoplasmoză (cu histoplasmină), candidoză, coccidioidomicoză, sporotrichoză, trichophitoză. S-au utilizat și în *helmintiaze*.

C. CITODIAGNOSTICUL

Diagnosticul citologic constă din punerea în evidență a unor aspecte celulare caracteristice, utilizînd un material celular de la bolnav (din leziuni tegumentare sau amprente de pe mucoase).

Testul Tzanck[4] se utilizează în diagnosticul herpesului și al varicelei, prin punerea în evidență a unor celule caracteristice, pe frotiuri efectuate din elementele veziculoase, colorate cu Giemsa.

Rinocitodiagnosticul (tehnica Koleadițkaia) servește pentru diferențierea gripei de guturai, prin folosirea de amprente nazale.

Citodiagnosticul rujeolei se poate face prin frotiuri de secreție faringiană sau nazală, punîndu-se în evidență celule gigante multinucleate caracteristice.

S-au mai folosit: *rinocitoscopia cu acridin-oranj și microscopia fluorescentă cu acridin-oranj*[5].

Citodiagnosticul *revărsatelor pleurale* și al *lichidului cefalorahidian* poate aduce date prețioase pentru elucidarea etiologiei unei pleurezii și respectiv, unei meningite.

D. DIAGNOSTICUL HISTOLOGIC

Prin *biopsii* (recoltate prin tehnică chirurgicală) sau prin *puncții-biopsii* ale diferitelor organe (ficat, rinichi, plămîn, ganglioni limfatici, fragmente vasculare, mucoasă digestivă sau respiratorie), se pun în evidență modificări structurale caracteristice, determinate de acțiunea agentului patogen[25]. Astfel, puncția-biopsie hepatică este valoroasă atît în diagnosticul hepatitei virale, cît și al granuliei tuberculoase. S-au efectuat și cercetări histologice prin biopsii ale mucoasei intestinale și jejunale, în hepatita virală și în mononucleoza infecțioasă[30].

Diagnosticul histologic se perfecționează prin evidențierea modificărilor de suprastructură celulară (mitocondrii, reticulul endoplasmatic), prin *microscopie electronică* și prin *tehnici histochimice*.

E. METODE DE LABORATOR NESPECIFICE

În diagnosticul bolilor infecțioase, sînt utile: *hemograma,* și îndeosebi *leucograma,* cu modificări caracteristice în unele boli (mononucleoza infecțioasă, rubeola etc.); *viteza de sedimentare a hematiilor* (normală sau chiar încetinită în hepatita virală și în tusea convulsivă și mult accelerată în leptospiroză etc.); *testele de disproteinemie, testele enzimatice* (TGP și TGO etc.); *proteina C-reactivă* (beta-globulina care nu se găsește în serul normal, ci numai în afecțiuni inflamatorii, neoplasme și în procese necrotice). *Testul N.B.T.* (nitrobluetetrazolium) (Park, 1968)[28] pozitiv (cel puțin 11% din leucocitele neutrofile sînt N B.T.-pozitive), ar fi un indicator pentru prezența unei infecții bacteriene, dar valoarea testului nu s-a confirmat.

F. METODE PARACLINICE

Examenul radiologic poate furniza date de valoare pentru bolile infecțioase cu participări pulmonare (pneumonii virale, febra Q, tusea convulsivă etc.). În diagnosticul bo

Scanned with OKEN Scanner

lilor infecţioase şi al complicaţiilor lor se mai folosesc *rectosigmoidoscopia* (în diagnosticul dizenteriei), *electroencefalografia*, *electrocardiografia*, *determinări biochimice*, *examene oftalmologice* (fund de ochi etc.), *scintigrafia*, *echografia*, *tomografia computerizată*, *rezonanţa magnetică nucleară*.

PARTICULARITĂŢI ALE DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR IN BOLILE VIRALE

Diagnosticul de laborator în bolile virale prezintă următoarele aspecte deosebite:

a) Modul de recoltare a produselor de la bolnav şi modul lor de conservare sînt deosebite.

b) Caracterul dificil, laborios şi consumator de tip al unor metode.

c) Este necesară o durată lungă de timp (două sau mai multe săptămîni) pînă la comunicarea rezultatelor, ceea ce constituie un mare inconvenient. „Rezultatele examenelor virusologice sînt gata cînd bolnavul s-a făcut sănătos sau a murit“ (Mac Callum).

Situaţia actuală a diagnosticului virusologic s-a îmbunătăţit mult ca rapiditate.

E. Herrman (Clinica Mayo) consideră că rezultatele metodelor de laborator virusologic pot fi comunicate mai repede. Astfel, din 1 232 de izolări de virus, el a comunicat medicului clinician 67,6% din acestea, în decurs de numai 7 zile, iar 8,9% după mai mult de 14 zile[18].

d) Operaţiile de diagnostic virusologic au un cost ridicat (de 2—3 ori mai mare decît costul mediu al diagnosticului bacteriologic), ceea ce explică accesibilitatea încă redusă a laboratorului virusologic în practica curentă.

Tendinţa este de a se recurge la *metode de diagnostic rapid*[8, 34] în viroze (microscopie electronică, contraimunoelectroforeza, imunofluorescenţa, testul radioimun, metoda ELISA), pentru punerea în evidenţă a antigenelor virale. Metodele sînt mai simplu de executat şi sînt mai economice, în comparaţie cu cultivarea virusurilor. „European group for rapid laboratory viral diagnosis“ (1975) are ca obiectiv rezolvarea diagnosticului rapid al virozelor, prin metode simple, economice şi accesibile laboratorului clinic[10].

BIBLIOGRAFIE

1. ATANASIU, PIERETTE şi colab. — Imunofluorescenţa, procedeu rapid de diagnostic virusologic, *Microbiologia (Buc.)*, 1982, *27*, 301.
2. BALŞ, M. — Imunofluorescenţa şi aplicaţiile ei în inframicrobiologie, Ed. Acad. R. S. România, Bucureşti, 1966.
3. BALŞ, M., VOICULESCU, M. — Examene curente de laborator necesare medicului de spital (text litografiat), ed. a II-a, 1947.
4. BLANK, H. şi colab. — Cytologic Smears in Diagnosis of Herpes Simplex, Herpes Zoster and Varicella, *J. Amer. med. Ass.*, 1951, *146*, 1910.
5. BOCÂRNEA, C. — Cercetări de citologie clinică în bolile infecţioase cu metoda microscopiei fluorescente cu acridin oranj, Teză de doctorat, I.M.F. — Bucureşti, 1965.
6. BIDWELL, E. D. şi colab. — Enzyme Immunoassay for Viral Diseases, *J. infect. Dis.*, 1977, October (Suppl.), *136*, 274.
7. CĂRUNTU, Fl., JIPA, GH. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, Bucureşti, 1964.
8. CAJAL, N. şi colab. — Tendinţe în diagnosticul rapid al infecţiilor virale, *Bacteriol, Virusol. (Buc.)*, 1982, *27*, 229.
9. CONSTANTINESCU, P., CARACAŞ, TR. — Din teoria şi practica diagnosticului, *Viaţa med.*, 1962, *9*, 11.
10. DUCA, M. — Dignosticul de laborator al infecţiilor virale, *Microbiologia (Buc.)*, 1979, *2*, 65.
11. ENGVALL, R., PERLMAN, P. — Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), *Immunochemistry*, 1971, *8*, 871.
12. ELSOM, K. şi colab. — Phisicians Use of Obiective Data in Clinical Diagnosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, *201*, 519.
13. ELIAS, ANCUŢA şi colab. — Valoarea diagnostică a examenului citologic direct din produsul patologic în viroze veziculare, *Bacteriol. Virusol. (Buc.)*, 1982, *27*, 131.

Scanned with OKEN Scanner

ilw. 117899

6

TRATAMENTUL GENERAL AL BOLILOR INFECȚIOASE

În tratamentul bolilor infecțioase, în spital sau la domiciliu, trebuie avute în vedere următoarele *obiective principale:*

— *vindecarea* rapidă și completă a bolnavilor, fără complicații, cronicizare sau sechele;

— *prevenirea transmiterii infecției* la alte persoane (măsuri adecvate de izolare);

— *prevenirea infecțiilor intraspitalicești.*

Realizarea acestor obiective necesită cunoașterea și aplicarea unor principii și metode de îngrijire, particulare bolilor infecțioase.

În concepția actuală, cu unele variații după țări, bolnavii cu boli transmisibile pot fi îngrijiți într-un spital de boli infecțioase, într-o secție a unui spital general, în cadrul secțiilor dintr-un spital general (pentru unele boli infecțioase) sau la domiciliu (pentru unele boli infecțioase). Spitalizarea este indicată — pe de o parte de necesitatea unei izolări stricte (pentru unele boli foarte periculoase), iar — pe de altă parte — de gravitatea unor boli și de necesitatea unor tratamente deosebite.

În țara noastră, printr-un ordin al Ministerului Sănătății (nr. 638/29 dec. 1978), bolile infecțioase cu caracter transmisibil au fost clasificate în 3 liste (vezi cap. 14): *lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie* (unele cu declarare nominală pe fișă, altele cu declarare numerică pe dări de seamă periodice), *lista bolilor transmisibile cu internare obligatorie* și *lista bolilor transmisibile cu tratament obligatoriu.*

În diferite secții ale spitalelor generale, ca și în orice spital de specialitate (pediatrie, psihiatrie etc), se pot interna bolnavi, care prezintă variate infecții și boli infecțioase, astfel încît este necesar ca *procedurile de îngrijire pentru bolnavii infecțioși să se aplice în îngrijirea tuturor bolnavilor din orice spital*[9]. Orice serviciu (chirurgie, pediatrie, interne, maternitate, ginecologie etc.) trebuie să includă, în pregătirea și activitatea personalului respectiv, *tehnica aseptică* și toate metodele de *dezinfecție* folosite într-un spital de boli infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

PRINCIPII DE ÎNGRIJIRE A BOLNAVILOR INFECȚIOȘI

Condițiile de izolare a bolnavului variază după grupe de boli, în funcție de gradul de contagiozitate a acestora (tabelul IX). Trebuie să se asigure toate posibilitățile de dezinfecție pentru personalul cu care vine în contact bolnavul, și toate măsurile de sterilizare pentru obiectele atinse de bolnav.

dicat acest lucru. *Toată terapeutica bolilor infecțioase se încadrează în terapeutica de urgență,* fiind uneori chiar de extremă urgență.

Precocitatea aplicării tratamentului asigură nu numai salvarea bolnavului, dar și „profilaxia secundară", care constă din prevenirea complicațiilor și a urmărilor tardive ale bolii (cronicizare, stare de purtător de germeni, leziuni organice definitive).

TABELUL IX

Principalele boli infecțioase, împărțite în trei grupe, în funcție de repartizarea în spital (în parte după Kuvin și Henley[9])

Grupa I. Boli cu transmisibilitate mare (aerogenă)

Difteria	Tusea convulsivă
Gripa și viroze respiratorii	Parotidita epidemică
Infecția meningococică	Rujeola
Infecțiile stafilococice	Tuberculoza
Infecțiile streptococice (angine, scarlatine)	Varicela

Grupa a II-a. Boli cu transmitere digestivă

Dizenteria amibiană	Febra tifoidă
Dizenteria bacteriană	Febrele paratifoide
Diareea epidemică a nou-născuților	Salmonelozele
Poliomielita	Hepatita acută virală*
Alte viroze paralitice (Coxsackie, ECHO)	

Grupa a III-a. Boli cu transmitere redusă, practic nerealizabilă în spital

Antraxul	Leptospirozele
Bruceloza	Malaria
Encefalita	Meningitele
Erizipelul	Tetanosul
Febra recurentă	Tifosul exantematic
Febra butonoasă	Trichinoza
Febra Q	Toxoplasmoza
	Tularemia

N.B. Pentru variolă, holeră și pestă, boli carantinabile, considerate ca foarte periculoase, izolarea bolnavilor se face în pavilioane complet separate.

* Este recomandabil să se izoleze separat hepatita A de hepatita B.

Bolnavul este izolat în *cameră individuală* sau în *cameră comună,* după gradul de contagiozitate a bolii. De asemenea, se ține seama de necesitățile terapeutice, selectîndu-se, de exemplu, pentru unitatea de terapie intensivă, cei la care este indicat acest lucru. *Toată terapeutica bolilor infecțioase se încadrează în terapeutica de urgență,* fiind uneori chiar de extremă urgență.

Tratamentul trebuie să se bazeze pe *cunoașterea agentului cauzal,* pentru a se aplica medicația antimicrobiană cea mai eficace, adică *terapia etiologică,* dar și pe *terapia patogenică,* care trece deseori pe primul plan. Chiar îngrijirile curente,

Scanned with OKEN Scanner

așa-zise „mici îngrijiri" pot avea efectele cele mai mari.

În terapia bolilor infecțioase se va căuta să se obțină *recuperarea completă a bolnavului*, inclusiv a capacității sale anterioare de muncă, prin control și îngrijiri ulterioare, în cadrul unor forme organizate de *dispensarizare*.

Se caută să se obțină *vindecarea bolnavului* pe calea cea mai simplă, mai sigură, și lipsită de orice nocivitate secundară pentru el. Cooperarea bolnavului la propria sa vindecare se realizează prin educație sanitară și prin tot ansamblul de influențe favorabile asupra psihicului bolnavului, pe care le poate obține medicul clinician, bun cunoscător al psihologiei medicale[17].

Construcția spitalicească, în care sînt îngrijiți bolnavii cu boli infecțioase transmisibile, trebuie să fie adecvată și dotată corespunzător.

Personalul, care lucrează în spitalul (secția) de boli infecțioase transmisibile, trebuie să îndeplinească următoarele *condiții:*

a) să fie sănătos, protejat de eventualele infecții prin imunizări active (sau protecții pasive cu gamma-globuline) și material de protecție și să posede o instruire corespunzătoare;

b) să cunoască temeinic principiile și practica îngrijirii bolnavilor infecțioși; însușirea unei astfel de pregătiri trebuie să se facă pe baza unui material de informații, tehnici și proceduri, scris sau tipărit, pe care trebuie să le dețină fiecare spital de boli infecțioase și să-l pună la dispoziția personalului („cartea spitalului")

PRIMIREA ȘI REPARTIZAREA BOLNAVILOR ÎN SPITAL

Primirea bolnavilor:

— bolnavul este introdus într-o unitate de consultație separată (dezinfectată);

— medicul stabilește un diagnostic preliminar;

— urmează dezbrăcarea bolnavului, baia (eventual și deparazitarea lui, dacă este cazul), apoi îmbrăcarea cu efectele spitalului.

Transportul bolnavului spre camera repartizată se face astfel, încît să nu contamineze circuitul pe unde trece. În unele cazuri, transportul se face pe un cărucior, acoperit cu un coviltir de material plastic transparent.

Repartizarea bolnavului în secția de spitalizare se face pe baza diagnosticului preliminar, indicîndu-se o cameră de izolare individuală sau un salon, după criteriile enumerate mai jos și ținînd seama de gradul de contagiozitate (vezi tabelul IX).

A. În *camere de izolare individuală**, se vor interna[20]:

— Bolnavii cu *diagnostic neprecizat*, dar cu suspiciunea de a avea o boală cu un grad de transmisibilitate mare.

— Bolnavii cu *diagnostic sigur* de boală cu contagiozitate foarte mare.

— Bolnavii cu o boală infecțioasă, *contacți* cu o altă boală infecțioasă, la care sînt receptivi (pentru perioada carantinei bolii respective).

— Bolnavii de boli infecțioase cu *complicații* supurative cu germenii piogeni (scarlatină cu otită supurată, impetigo, abcese deschise etc.).

— *Copii mici* (sugari), care au o mare receptivitate la infecții (izolare protectivă).

— Bolnavii cu *tumori* sau cu alte *boli maligne* (leucoze etc.), supuși u-

---

* Metoda izolării individuale a bolnavilor contagioși în spitale a fost precizată și propusă pentru generalizare de către igienistul român Iacob Felix, în raportul său la cel de-al VI-lea Congres internațional de igienă și demografie (Viena, 1887). După 1 an, Grancher a introdus „boxajul" într-un spital din Paris, cu rezultate excelente în prevenirea infecțiilor interioare[2]. Boxa Meltzer a fost introdusă de acesta în 1909.

Scanned with OKEN Scanner

nor *tratamente imunosupresive* cu citostatice sau cu corticosteroizi, pentru a fi trataţi corespunzător de infecţiile, pe care (accidental, dar frecvent) le prezintă şi a se evita supra-infecţii (bacteriene, virale, fungice). Pentru astfel de bolnavi s-a preconizat înfiinţarea de unităţi spitaliceşti aseptice (camere sterile), care au dat rezultate excelente.

— Bolnavii cu *mare receptivitate la infecţii* (de ordin congenital sau dobîndită): defecţiuni imune, leziuni mari tegumentare (sindromul Lyell, arsuri întinse etc.).

— Bolnavii cu *boli deosebit de contagioase* sau cei cu *mare receptivitate la infecţii* se internează în boxe tip Meltzer (camere de izolare individuală cu ieşire şi intrare directă din exterior).

De asemenea, în camere individuale se mai internează:

— *bolnavii gravi*, care necesită o monitorizare a tratamentului şi o supraveghere continuă:

— cazurile *agonice*;

— bolnavii *supărători* sau *periculoşi* (agitaţi, psihopaţi).

B. *În camere cu mai multe paturi*, se internează toţi bolnavii reprezentînd aceeaşi boală, cu diagnosticul precizat, şi care nu se încadrează în bolile specificate mai sus pentru izolare individuală. Pentru unele boli, se respectă şi angajamentul după perioada de boală: început, stare de convalescenţă. De ex., nu se internează bolnavi cu scarlatină recentă („roşie"), împreună cu cei cu scarlatină în convalescenţă („albă"), pentru a nu se provoca o reinfecţie cu streptococ a acestora din urmă. La fel, bolnavii cu rujeolă complicată cu bronhopneumonie nu se internează cu cei cu rujeolă necomplicată.

Între paturi, trebuie să existe o distanţă de *minimum 1 metru*, orice înghesuire mărind enorm frecvenţa complicaţiilor şi a infecţiilor încrucişate.

Aranjamentul bolnavilor se face pe *unităţi infecţioase*, compuse din 8—25 paturi, complet separate, atît spaţial, cît şi funcţional. Cu cît aceste unităţi sînt mai mici cu atît sînt mai adaptabile în diferite situaţii şi spitalul va avea o mare flexibilitate funcţională.

Fiecare unitate infecţioasă dispune de un oficiu alimentar, cu instalaţie de sterilizare a veselei, de un oficiu medical, de o cameră de rufe curate şi una de rufe murdare (cu saci impermeabili), cu o cameră de gardă. Instalaţia de sterilizare a seringilor va fi centrală, pentru mai multe unităţi infecţioase.

Zonele contaminate: serviciul de primire a bolnavilor, camera secţiilor de spitalizare, radiologia, sălile de pansamente, blocul operator.

Zonele curate: unele coridoare, camerele pentru personal, oficiul medical, farmacia, bucătăria, depozitele. De asemenea, trebuie precizate şi separate circuitele funcţionale curate de cele contaminate.

SECŢIA (UNITATEA) DE TERAPIE INTENSIVĂ

Spitalul de boli infecţioase, în mod deosebit, trebuie să dispună de o *secţie (unitate) de terapie intensivă*, cuprinzînd 1—5% din totalul paturilor*.

Unitatea de terapie intensivă *(emergency departament, intensive care unit, emergency unit)* a fost înfi-

* În spitalele de boli infecţioase, înfiinţarea unităţilor de terapie intensivă a fost stimulată de marea epidemie de poliomielită din 1952, din Copenhaga, cînd faţă de numeroasele cazuri cu insuficienţă respiratorie acută, Lassen a improvizat atunci primele aparate de respiraţie asistată şi un început de terapie intensivă. Ulterior, au apărut centre de terapie intensivă în diferite spitale (primul dintre acestea a fost „Centrul de reanimare respiratorie Henry Lassen" de la spitalul Cl. Bernard din Paris, înfiinţat în 1954)[12].

Scanned with OKEN Scanner

inţată de necesitatea de a salva bolnavii admişi în spital în stare gravă, ameninţătoare pentru viaţă. Aceşti bolnavi sînt repartizaţi într-o astfel de unitate, delimitată în cadrul spitalului şi pregătită, în mod special, ca structură şi dotare cu aparatură şi personal, pentru a aplica cu extremă urgenţă şi la un standard ridicat toate măsurile terapeutice pentru salvarea bolnavului. Într-o astfel de secţie, pe lîngă îngrijirile curente, există posibilităţi pentru a aplica imediat toate soluţiile pentru refacerea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic, de a combate hipoxia prin oxigenoterapie, de a utiliza anumite proceduri speciale (respiraţie asistată prin ventilaţie cu presiune intermitentă pozitivă, traheostomie, aspiraţie traheobronşică, exanguinotransfuzie etc.). Unele centre pot dispune şi de instalaţii pentru hemodializă sau de camere de oxigen cu suprapresiune pentru terapii speciale (infecţii cu anaerobi, tetanos). Astfel de unităţi sînt echipate, de obicei, cu un sistem automat de supraveghere (monitorizare la fiecare pat şi centrală pentru puls, ECG, respiraţie etc.). De obicei, o unitate de terapie intensivă posedă laboratoare proprii, pentru efectuarea de urgenţă a analizelor şi un serviciu de radiologie propriu, imediat accesibil.

Chiar dacă o astfel de unitate nu posedă tot acest echipament pentru a executa toate procedurile citate, va aduce totuşi un mare beneficiu pentru salvarea multor bolnavi gravi, prin: *promptitudinea* cu care se acţionează, prin concentrarea într-o unitate delimitată a instrumentarului şi a medicamentelor de urgenţă; *pregătirea specială* a echipei de medici şi de surori (în 3 ture) afectaţi acestei unităţi; *atmosfera de intervenţie rapidă, devotată şi susţinută,* pentru salvarea bolnavilor gravi, care se stabileşte într-o unitate de terapie intensivă. Este important ca persoanele care lucrează în aceste unităţi să posede „pe lîngă calificarea profesională de specialitate şi o atitudine entuziastă faţă de sarcinile reanimării, atitudine care să nu fie alterată de nici un scepticism exagerat“ (Nolte). Pe de altă parte, îngrijirile de specialitate din aceste unităţi pot fi obţinute şi „cu echipament, ieftin, simplu şi robust“[3]. Această remarcă este cu atît mai importantă cu cît, în ultimul timp, unităţile de terapie intensivă au fost luate în atenţie de economişti, fiind considerate ca cele mai costisitoare dintre unităţile sanitare, din cauza tehnologiei de înalt nivel al aparaturii folosite, „bateriilor“ de teste de investigaţie efectuate, plusului de personal. Costul spitalizării pe zi în aceste secţii este de 2—3 ori mai mare decît în secţiile obişnuite de spitalizare[15]. Prin folosirea de tehnici sofisticate şi aparaturi complexe, unităţile de terapie intensivă a coronarienilor ajung să coste chiar de 20 de ori mai mult decît o secţie de spitalizare obişnuită[14].

Pentru organizarea şi dotarea unei astfel de unităţi, există numeroase modele, de la cele mai simple pînă la cele mai complexe, redate în lucrările de specialitate[3, 4, 5, 11, 12,13].

Cazurile care se repartizează în unitatea de terapie intensivă a spitalului de boli infecţioase se recrutează din bolile infecţioase însoţite de stări acute de: *insuficienţă respiratorie, şoc septic, insuficienţă renală* sau *hepatică, come metabolice,* precum şi de orice *comă infecţioasă.* În general, aceste cazuri se datoresc unor boli ca: *poliomielita* şi alte *neuroviroze paralitice, poliradiculonevrite postinfecţioase, encefalite, meningite, tetanos, pneumonii* şi *septicemii grave* (cu stare de şoc sau toxemie marcată), *şoc anafilactic*[14].

Primele măsuri, care se iau pentru o *reanimare cardiopulmonară,*

Scanned with OKEN Scanner

sînt — în ordinea în care se execută cu maximă urgență — următoarele[4]:

— degajarea căilor aeriene prin înclinarea puternică a capului pe spate;

— instalarea respirației artificiale „gură-la-gură" (și apoi prin aparate de respirație artificială);

— restaurarea circulației prin masaj cardiac extern și alte măsuri;

— terapeutica de specialitate cu medicamente și alte mijloace terapeutice.

Primele măsuri constituie un adevărat „ABC" al reanimării, după care urmează celelalte măsuri mai complexe care se aplică în unitate de terapie intensivă. Rezultatele obținute în aceste unități după 10—15 ani de funcționare arată rezultate bune cu scăderea mortalității[18]. O analiză făcută de noi arată că în 60% din cazurile internate se poate scădea încă letalitatea[14].

ÎNGRIJIREA CURENTĂ A BOLNAVULUI ÎN SPITAL

Spitalul, pe lîngă îngrijiri medicale, trebuie să ofere: o cameră curată și luminoasă, în culori atrăgătoare și deschise[6], un pat bun, o hrană variată și atrăgătoare, masă, facilități de toaletă, lavabo, baie.

Reguli pentru îngrijirea bolnavului:

— *Îngrijiri igienice.* Controlul și schimbarea deasă a rufăriei de pat și de corp, schimbarea și dezinfectarea păturii după fiecare bolnav, asigurarea curățeniei tegumentului (prin spălarea în pat sau în băi) și a mucoaselor, evitarea escarelor prin controlul regulat al zonelor de compresiune cu protejarea lor.

— *Controlul zilnic al eliminărilor fiziologice* (urină, scaun) *și patologice* (vărsături, spută) și *cîntărirea regulată a bolnavului.*

— *Poziția bolnavului în pat.* La bolnavii gravi sau în comă, degajarea căilor aeriene superioare se menține prin decubit dorsal, cu flectarea capului pe spate și drenaj postural (mai ales în cazul obstruărilor traheobronșice, cu secreții stagnante). Sînt necesare schimbări ale poziției în pat și mobilizări pasive, nu numai de confort, dar și pentru evitarea unor compresiuni prelungite a escarelor și a stazei pulmonare.

— *Aplicarea unor reguli riguroase de asepsie și dezinfecție* pentru bolnavii cu rezistență foarte scăzută și expuși ușor la infecții (agranulocitoză, agammaglobulinemie, arsuri, iradieri, traheostomizați etc.), într-o cameră dezinfectată și cu aer protejat de contaminări. Uneori, este necesară amplasarea bolnavului într-un *spațiu steril,* sub un cort mare de material plastic, unde aerul admis este filtrat[7, 8] (fig. 12). Pentru operații cu transplante de organe, supuși terapiei imunosupresive, care scade considerabil rezistența la infecții, se re-

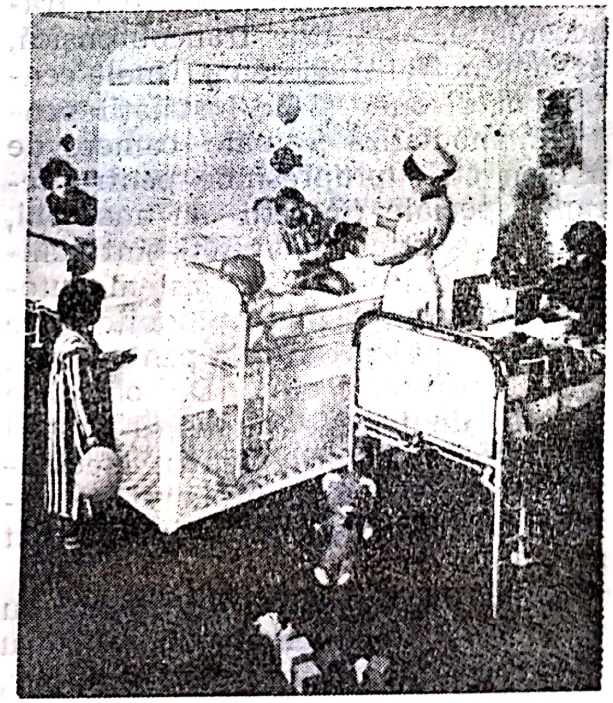


Fig. 12 — Cameră cu spațiu izolat pentru protecția bolnavilor lipsiți de apărare antiinfecțioasă.

curge astăzi la *camere* sau la *unități sterile de bacterii.*

Obiectele și materialele contaminate de bolnav sînt depuse în recipiente închise, aparținînd fiecărei camere, pentru a fi trimise la dezinfecție sau la crematoriu.

Mișcarea bolnavilor în spital prin transfer în alte secții sau deplasarea lor la radiologie se face în condiții de necontaminare a circuitului respectiv, după reguli stabilite, în detaliu, de regulamentul spitalului de boli infecțioase.

REGULI ÎN ACTIVITATEA PERSONALULUI

Tehnica medicală aseptică (Grancher, 1889) este regula de bază în activitatea personalului de îngrijire. Tehnica aseptică constă din evitarea sau reducerea la minimum a contaminării încăperii, a obiectelor și a personalului, făcîndu-se o dezinfecție pe loc (dezinfecție continuă), pentru ceea ce este contaminat, obiectele contaminate fiind împachetate în recipiente închise la punctele de dezinfecție. Astfel, după orice contact cu bolnavul, personalul își spală mîinile înainte de a intra la alt bolnav, își schimbă halatul la intrarea în altă secție, nu stă pe patul bolnavului, nu duce mîna contaminată la gură, nu dă mîna ca semn de salut în timpul serviciului etc.

Tehnica aseptică realizează astfel o adevărată izolare funcțională a bolnavului și trebuie respectată de toți membrii personalului spitalului, fără excepție.

Procedurile care intră în tehnica aseptică trebuie executate conform detaliilor prevăzute în regulamentul de funcționare al spitalului de boli infecțioase. Una din reguli este *dotarea individuală a camerei bolnavului* cu termometru, ploscă, recipiente de spălat etc. Tehnica spălatului pe mîini constituie o adevărată piatră unghiulară a tehnicii aseptice (nu numai pentru chirurg!) și constă din folosirea de săpun și apă în cantitate suficientă pentru fiecare spălat. Săpunul conținînd *hexaclorofen* este mai eficient. Soluția de săpun este cea mai recomandabilă. Ștergerea mîinilor se face cu hîrtie specială în suluri. Mîinile trebuie considerate contaminate înainte de a efectua orice manoperă în spital („păstrează mîinile curate, dar consideră-le contaminate").

Îmbrăcarea, purtarea și scoaterea hainelor se face după sistemul chirurgical, iar halatul (schimbat zilnic) trebuie depus în recipiente speciale, pentru a fi dezinfectat și spălat.

Purtarea de mască nu este indicată în mod curent, fiind rezervată numai pentru cazuri speciale (îngrijirea unor bolnavi extrem de receptivi: nou-născuți, sugari, bolnavi cu rezistență foarte scăzută, traheostomizați etc.) și pentru anumite boli infecțioase foarte contagioase (variolă, pneumonii stafilococice etc.; tuberculoza pulmonară deschisă etc.). Pentru a fi eficace, masca trebuie să

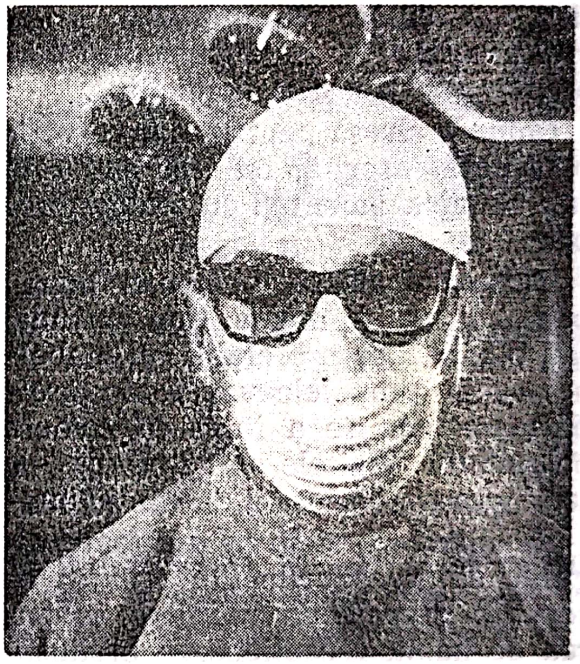


Fig. 13 — Modul corect de purtare a măștii în spital.

Scanned with OKEN Scanner

acopere atît gura, cît și nasul (fig. 13); pentru a nu deveni — printr-o contaminare inevitabilă — o nouă sursă de infecție, masca va fi schimbată des, cu aceleași precauții, ca pentru fiecare obiect contaminat, fiind depozitată în recipiente speciale pentru dezinfecție.

Purtarea de mănuși este indicată în anumite cazuri pentru a evita transmiterea la personalul îngrijitor în timpul recoltărilor sau efectuării de transfuzii la bolnavii cu hepatită virală, ca și în cazul îngrijirii unor procese septice cu piogeni.

ÎNGRIJIREA BOLNAVULUI CONTAGIOS LA DOMICILIU

Aceleași reguli de bază ale îngrijirii bolnavilor contagioși în spital vor fi aplicate și în tratamentul bolnavilor contagioși la domiciliu*.

Camera aleasă pentru izolare va fi o cameră însorită, cît mai separată față de apartament și cu toaletă proprie.

Persoana aleasă pentru a îngriji bolnavul va fi mama (sau o rudă) sau o soră, dar preferabil nu ambele în același timp; ele vor fi singurele persoane admise a intra în camera bolnavului. Vizitele sînt interzise pe toată durata perioadei de contagiune.

Se aplică, ca și în spital, toate regulile și procedurile din *tehnica aseptică:* dezinfecția mîinilor, purtarea de halat, recepționarea produselor patologice în condiții de necontaminare a camerei și depunerea lor în condiții sigure (recipiente speciale, incinerator de domiciliu). După depunerea excretelor în closet se folosesc soluții dezinfectante de fenol sau crezol 5% (cu care se dezinfectează plosca și urinarul). Toate obiectele contaminate de bolnav trebuie tratate prin dezinfecție, fierbere sau ardere.

Dezinfecția terminală se face după recomandările unui specialist dezinfector.

O curățenie generală a camerei se va adăuga celorlalte proceduri de dezinfecție, toate fiind mai eficace decît o fumigație cu formol.

ASPECTE PSIHOLOGICE ALE ÎNGRIJIRII BOLNAVILOR DE BOLI INFECȚIOASE

„Oamenii, nu zidurile formează orașul"
TUCIDIDE

Printre bolile iatrogene, se includ și efectele negative ale spitalizării asupra psihicului bolnavului. Este cunoscut de mult „sindromul de hospitalism" al copiilor cu spitalizări prelungite, iar unii pediatri au vorbit recent chiar de „cicatrice psihologice ale șederii prelungite în spital a copiilor"[10]. Pentru bolnavii contagioși, aceste aspecte se amplifică considerabil prin necesitatea izolării, deseori foarte strictă, uneori prelungită. Spitalului de boli infecțioase îi revine obligația de a cuprinde în programul terapeutic: măsuri pentru realizarea unui anumit confort psihic al bolnavului (ținînd seama de psihologia acestora și a vîrstei); îndepărtarea oricăror factori cu rol iatrogen; convorbiri repetate și lămuritoare cu rol nu numai educativ, dar și psihoterapic; stabilirea unei ambianțe de încredere între medic și bolnav. În ultimul timp, au fost preconizate numeroase măsuri de acest gen, privind „umanizarea" spitalelor[15, 16, 17].

Problema vizitatorilor trebuie concepută ca o dublă preocupare: în primul rînd, grija de a preveni răspîndirea infecției; în al doilea rînd, aspectul uman, deoarece acceptarea unor vizite scurte și controlate de medic, în cazuri speciale, poate avea un efect favorabil asupra evoluției

* Izolarea și tratarea la domiciliu sînt permise după regulamentele în vigoare din țara noastră, numai pentru unele boli infecțioase (vezi Ordinul M. S. nr. 638/1978, la cap. 11).

Scanned with OKEN Scanner

bolnavului. Legătura, care trebuie făcută de medic şi personalul sanitar, între bolnav şi familia acestuia, prezintă o mare importanţă. Spitalele de boli infecţioase, altădată spitale de izolare, complet închise, au devenit astăzi mult mai deschise, pentru a informa familiile şi pentru vizite în spital. Această nouă orientare se poate realiza fără să se aducă prejudicii izolării, dat fiind eficacitatea preventivă a măsurilor actuale (bariere funcţionale, protecţii specifice, profilaxie prin antibiotice). Buna reputaţie a unui spital depinde astăzi, şi mai mult încă mîine, de cooperarea cu familia şi cu prietenii bolnavului, tot atît de mult, cît şi de îngrijirile medicale propriu-zise. Aceste două datorii sînt şi rămîn indispensabile[19].

BIBLIOGRAFIE

1. BALINT, M. — The Doctor's Therapeutic Function, *Lancet*, 1965, *I*, 1 177.
2. BUTOIANU, C., VOICULESCU, M. — Contribuţia lui Iacob Felix la perfecţionarea metodelor de izolare şi spitalizare a bolnavilor contagioşi. În vol.: Din istoria luptei antiepidemice în România, sub red. G. BRĂTESCU. Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
3. COLLINS, J. şi colab. — Basic Equipment for Medical Intensive Care Units, *Lancet*, 1971, *I*, 285.
4. COMMITTEE ON CARDIOPULMONARY RESUSCITATION — Cardiopulmonary Resuscitation, *J. Amer. Med. Ass.*, 1966, *198*, 372.
5. CURELARU, I., BĂNDILĂ, TR. — Orientări actuale în organizarea şi funcţionarea unităţilor de terapie intensivă, *Viaţa med.*, 1969, *22*, 1 559; *24*, 1 665; 1970, *1*, 27.
6. DANILANO, S. — Importanţa culorii în mediul spitalicesc, *Ospedale*, 1966, *12*, 363.
7. DIETRICH, M. şi colab. — Isolierbett-System zur Infektions prophylaxe bei verminderter Resistenz, *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, *19*, 1 003.
8. HUSZAR, R. — Air Curtains for Patient Isolation, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *207*, 549.
9. KUVIN, C., HENLEY, R. — Isolation Procedures for the Community Hospital, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, *200*, 295.
10. ILLINGWORTH, E. — Children in Hospital, *Lancet*, 1958, *II*, 165.
11. MOLLARET, P. — Le centre de reanimation respiratorie H. Lassen à la clinique des maladie infectieuses de Paris, *Revue de l'enseignement superieur*, 1956, *4*, 5.
12. NOLTE, H. — Organizarea reanimării şi asistenţei de urgenţă în spital, *Therapie Woche*, 1968, *14*, 1 979.
13. THIBAULT, G. şi colab. — Medical Intensive Care: Indications and Outcomes, *New Engl. J. Med.*, 1980, *302*, 938.
14. VOICULESCU, M., PĂUN, L., DANCU, I. şi colab. — Organizarea unui serviciu de terapie intensivă într-un spital de boli infecţioase, *Viaţa med.*, 1971, *18*, 819.
15. VOICULESCU, M. — Aspecte etice, economice şi juridice ale terapiei intensive, *Viaţa med.*, 1984, *9*.
16. VOICULESCU, M. — Relaţiile dintre pacient şi medic, *Viaţa med.*, 1967, *15*, 1 009.
17. VOICULESCU, M. — Importanţa psihologiei pentru formarea medicului, *Viaţa med.*, 1966, *23*, 1 885.
18. YOUNG, R. şi colab. — Respir. Intensive Care: a 10-year Survey, *Brit. med. J.*, 1974, *1*, 307.
19. * * * — Relatives in Hospital, *Lancet*, 1975, *I*, 975.
20. VOICULESCU, M. — Sisteme de izolare în spitale, *Viaţa med.*, 1981, *28*, 145.

Scanned with OKEN Scanner

7

TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE CU PRODUSE BIOLOGICE: SERURI IMUNE, IMUNOGLOBULINE, VACCINURI CU ROL TERAPEUTIC

În tratamentul bolilor infecțioase, se folosesc o serie de produse biologice, a căror pondere — deși a variat în timp — continuă să se mențină și chiar să se dezvolte cu succes în unele direcții. Aceste produse, cu acțiune specifică sau nespecifică sînt: *seruri imune, imunoglobuline* și unele *vaccinuri* (utilizate în scop terapeutic).

Pînă la apariția chimioterapicelor și antibioticelor, serurile imune — cu acțiune specifică — au constituit singura medicație eficace și de bază în multe boli infecțioase. Introducerea antibioticelor a îngustat mult cîmpul de indicații pentru serurile imune, unele din acestea căzînd în desuetudine. Astfel, dacă în 1934 erau în uz, în țara noastră, 11 seruri antitoxice, 12 seruri antimicrobiene și serul antirabic, după 50 de ani (1987), au mai rămas în uz curent doar 5 seruri imune: *serul antidifteric, serul antitetanic, serul antigangrenos, serul antibotulinic* și *serul antirabic.* Alte seruri imune sînt produse și livrate de Institutul Cantacuzino numai la comenzi speciale (vezi tabelul XI).

Evident, *serurile antitoxice* continuă să reprezinte medicația eficace și indispensabilă pentru bolile respective, în timp ce indicațiile unor *seruri antimicrobiene* (anticărbunos, antimeningococic) rămîn discutabile[18].

Un domeniu al terapiei cu produse imune, care s-a dezvoltat apreciabil este acela al terapiei cu *imunoglobuline umane* (gamma-globuline), în special cu *imunoglobuline umane specifice:* anti-tetanos, anti-rabie, anti-rujeolă etc. (tabelul X). Aceste imunoglobuline specifice au tendința să înlocuiască unele seruri eterologe (în tratamentul tetanosului, în profilaxia rabiei). Toleranța perfectă a acestor imunoglobuline (eliminarea reacțiilor serice) și eficacitatea lor (într-un volum mic) explică tendința actuală a utilizării lor preferențiale. De cîțiva ani, s-au impus în terapeutică *imunoglobuline de uz intravenos* (vezi pag. 125)[4, 14].

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL X

Produse biologice derivate din sînge

Imunoglobuline

Gamma-globulină 10% și 16%*
Gamma-globulină 10%**
Gamma-globulină pentru administrare i.v. 0,5 g/ml**
Globulină antialergică*
Histaminoglobulină*
Imunoglobuline umane specifice:
— antiherpetică*
— anti-rujeolă*
— anti-rubeolă*
— anti-parotidită epidemică*
— anti-variolă*
— anti-tetanos*
— anti-rabie*
— anti-HBs
— anti-pertussis*
— anti Rho*

*Alte derivate din sînge**:

Plasmă uscată
Albumină umană
Plasmă antihemofilică A (uscată)
Crioconcentrat de globulină antihemofilică A (congelat)
Bureți de fibrină
Pudră de fibrină
Pelicule de fibrină
Fibrinogen uman
Tromboplastină
Trombină uscată sterilă
Pudră de hematii

* Produse de Centrul de Hematologie, București.
** Produse de Institutul Dr. I. Cantacuzino, București.

SERURI IMUNE

Prin „ser", *stricto sensu,* se înțelege partea lichidă a sîngelui, care se separă după coagularea acestuia*.

Seruri imune sînt acele seruri, care conțin anticorpi specifici, rezultați în urma unor vaccinări *ad-hoc* sau după trecerea prin boala naturală. Aceste seruri pot fi folosite în scop terapeutic sau profilactic. Prin administrarea lor, se introduce în organism anticorpi gata formați, realizîndu-se o stare de *imunitate pasivă,* care conferă o protecție imediată, dar de scurtă durată, de 10—15 zile pentru seruri eterologe și de 20—30 de zile pentru seruri omologe.

Proveniență. Serurile imune sînt de 2 feluri: *omologe* și *eterologe.*

1. *Serurile omologe* se obțin de la om, fie de la convalescenții de boli infecțioase (seruri de convalescent)**, fie de la persoane imunizate activ, în mod special (seruri hiperimune)**.

Serurile omologe nu sensibilizează și deci nu produc reacții serice (spre deosebire de serurile eterologe).

Serurile omologe (seruri de convalescent**, seruri hiperimune) *nu mai sînt folosite astăzi sub această formă,* ci sub formă de *imunoglobuline* (gamma-globuline) *specifice,* extrase din aceste seruri, deoarece prezintă dezavantaje importante (pericolul transmiterii virusurilor hepatitice și variații individuale, uneori importante în titrul anticorpilor pe care îi conțin).

2. *Serurile eterologe* se obțin de la animale (cal, iepure, oaie), imunizate în mod activ cu diferite vaccinuri și anatoxine.

Serurile eterologe prezintă avantajul de a avea un titru cunoscut de anticorpi (precis dozat) și de a fi ușor de procurat. Marele dezavantaj al se-

* În practică, se mai folosește, în mod greșit: „ser fiziologic", „ser glucozat" sau „ser clorurat". Este de dorit să se renunțe la aceste denumiri și să se folosească denumirile corecte de soluție de ClNa 0,9%, soluție de glucoză 10% etc.

** Metodă de mult abandonată.

Scanned with OKEN Scanner

rurilor eterologe, în special al celor native, constă din starea de sensibilizare pe care o produc, manifestată prin reacții serice, uneori foarte grave. Acest dezavantaj poate fi redus prin *purificarea* și *concentrarea* lor. În prezent, toate serurile eterologe se livrează purificate și concentrate.

Compoziție. După anticorpii pe care îi conțin și după modul lor de a acționa, serurile eterologe se împart în *seruri antitoxice, antimicrobiene, mixte* și *antivirale*.

În țara noastră, sînt în uz următoarele seruri (tabelul XI):

1. *Seruri antitoxice: antidifteric, antitetanic, antibotulinic* (polivalent și monovalent), *antigangrenos polivalent* (față de toxinele de *Cl. perfringens, Cl. oedematiens, Cl. septicum* și *Cl. histolyticum), antiperfringens* (față de toxina de *Cl. perfringens* tip A), *antistafilococic*. Pentru tratamentul mușcăturilor de viperă se utilizează un *ser antiviperin* (pentru toxina viperelor din Europa).

2. *Seruri antimicrobiene: antimeningococic polivalent* (singura resursă terapeutică eficace în meningita meningococică înainte de introducerea chimioterapicelor), *anticărbunos* (în formele grave de cărbune).

În ultimii ani, s-a introdus *serul anti-piocianic polivalent* în terapia formelor severe de infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, care se asociază tratamentului cu antibiotice. Serul anti-piocianic este un ser antimicrobian eterolog purificat și concentrat, produs de Institutul Dr. I. Cantacuzino[20].

3. *Seruri mixte** (cu acțiune antimicrobiană și antitoxică): *serul antidizenteric polivalent* (nu-și mai găsește indicații astăzi față de formele clinice ale dizenteriei actuale și de resursele mari ale medicației antimicrobiene).

4. *Seruri antivirale.* Serul *antirabic* a fost produs și recomandat pentru prima dată de Babeș și reluat în ultimii 20 de ani în profilaxia rabiei. Este un ser obținut prin hiperimunizarea cailor cu virus rabic fix (tulpina Babeș), cultivat pe creier de iepure.

Mod de prezentare. Serurile imune se foloseau altădată ca *seruri native*, conținînd, pe lîngă anticorpii specifici, reprezentați prin imunoglobuline, și alte proteine ale sîngelui (albumine), responsabile de reacțiile serice. În afară de faptul că produc frecvent reacții serice (prin sensibilizare), serurile native mai au dezavantajul că se administrează într-un volum prea mare (cu proteine inutile) și că se resorb mai greu.

De multe decenii, s-a renunțat la utilizarea serurilor native, serurile imune fiind folosite astăzi sub formă de *seruri purificate și concentrate*.

Prin diferite procedee (precipitarea cu sulfat de amoniu, digerarea cu fermenți proteolitici, electroforeză), se îndepărtează albuminele, care constituie un balast inutil pentru acțiunea terapeutică, fiind totodată responsabile, în cea mai mare parte, de producerea reacțiilor de sensibilizare. Concomitent cu dezalbuminarea, se realizează și o concentrare a acestor seruri, obținîndu-se, într-un volum mic și pentru o cantitate redusă de proteine, un conținut mult mai mare de anticorpi. Pentru serurile rafinate, în care se realizează o îmdepărtare mai completă a albuminelor și o parte a globulinelor (în total 70% din proteinele serice), concentrația ajunge să fie de 8—10 ori mai mare față de serul nativ.

Avantajul serurilor purificate constă din faptul că se administrează într-un volum mai mic, cu un conținut mai mare de anticorpi și că determină mai rar reacții serice (aproximativ 5%) și, de obicei, mai ușoare.

Serurile omologe sînt, de asemenea, rafinate; prin anumite procedee, se extrag numai *gamma-globulinele*

* Serul antiscarlatinos (tip Dick-Dochez), folosit altădată în formele hipertoxice de scarlatină, a fost scos din uz și în consecință nu mai figurează din 1979 în Nomenclatorul produselor Institutului Cantacuzino din București.

Scanned with OKEN Scanner

Serurile imune în uz în țara noastră TABELUL XI

Denumirea	*U.I. (sau U.A.I.)/fiolă*
A) *Seruri livrabile în mod curent*	
Ser antidifteric purificat și concentrat*	20 000
Ser antitetanic purificat și concentrat*	1 500 20 000
Ser antigangrenos polivalent purificat și concentrat*	Conține pe fiolă: Anti-perfringens 10 000 Anti-oedematiens 10 000 Anti-septicum 6 000 Anti-histolyticum 4 000
Ser antirabic purificat și concentrat*	500 1 500
Ser antibotulinic mixt (A+B)**	Conține (flacoane de 20 ml): Anti-A 2 500 U.A.I./ml Anti-B 250 U.A.I./ml
Ser antiviperin**	Pentru mușcături de vipere din Europa
B) *Seruri livrabile numai la comenzi speciale*	
Ser antiperfringens purificat și concentrat*	10 000
Ser anti-piocianic purificat și concentrat* — hexavalent — pentavalent	1 500
Ser antistafilococic purificat și concentrat*	Fiole cu 3 000 doze U.A.I.
Ser antidizenteric polivalent (nativ)*	Fiole a 20 ml cu 4 000 U.A.I.
Ser anticărbunos (nativ)*	Fiole a 20 ml

* Produs de Institutul Dr. I. Cantacuzino, București[20].
** Produs de Institutul Pasteur (Franța).

(imunoglobulinele), care prin conținutul lor în anticorpi realizează o concentrație de 15—25 de ori mai mare față de serul omolog nativ.

Durabilitate și mod de conservare. Conținutul în anticorpi al serurilor scade treptat în decurs de cîțiva ani. În medie, durabilitatea este de 3 ani; *durata eficacității serului* este stabilită pentru fiecare ser de instituția producătoare. Serurile imune se păstrează la întuneric și la temperaturi între +4° și +15° (în frigidere sau în pivnițe răcoroase). Se va evita înghețarea lor.

Serurile concentrate și *gamma globulinele* au o durată de eficacitate mai prelungită decît serurile native. *Serurile liofilizate* (uscate), obținute prin diferite procedee (înghețate rapid la temperaturi joase și sublimarea în vid, cu eliminarea apei), au o conservabilitate îndelungată (pentru utilizare, se dizolvă cu apă distilată).

Resorbție și eliminare. Resorbția serurilor este în funcție de natura lor și de calea de administrare. Serurile omologe, și mai ales imunoglobulinele umane, se resorb în condiții mai

Scanned with OKEN Scanner

bune decît serurile eterogene native și se elimină mai încet, realizînd o protecție de durată mai lungă (20—30 zile).

Resorbția serurilor depinde, în cea mai mare măsură, de *calea de administrare,* cea mai rapidă fiind realizată pe cale intravenoasă, urmată de calea intramusculară și apoi de cea subcutanată (cea mai lentă). Pentru serurile eterologe, nivelul anticorpilor în sînge se menține timp de 6—7 zile, după care titrul scade treptat, dispărînd către a 15-a zi. Dispariția anticorpilor specifici este strîns legată și de faptul că apar *anticorpi anti-ser,* cu apariția reacțiilor serice. De aceea, repetarea administrării unui ser eterolog, după 10—14 zile, realizează doar un titru foarte mic de anticorpi, administrarea repetată rămînînd astfel ineficientă pentru scopul terapeutic sau profilactic, pentru care a fost indicată.

Indicații. Serurile imune pot fi utilizate în scop *curativ* sau *profilactic.*

Indicațiile curative (seroterapia) au rămas ferme în următoarele boli: difterie, tetanos, botulism, mușcături de șerpi veninoși. Indicațiile sînt utile în: gangrena gazoasă, forme grave de cărbune, scarlatina hipertoxică[18]. Pentru celelalte seruri, indicațiile au rămas desuete ori cu totul relative.

Indicațiile profilactice ferme *(seroprofilaxia):* plăgi rabigene (vezi și cap. 98), plăgi tetanigene, la persoane nevaccinate tetanic (vezi și cap. 94). Profilaxia cu seruri eterogene trebuie utilizată cu mult discernămînt și înlocuită, cînd este posibil, cu imunoglobuline umane specifice sau prin profilaxia cu antibiotice sau chimioterapice.

Folosirea curativă sau profilactică a serurilor omologe (ser de convalescent, ser de adult), ca și utilizarea de sînge matern au fost de mult abandonate, din cauza marelui pericol de transmitere a hepatitelor virale, fiind înlocuite prin imunoglobuline (standard sau specifice).

REGULI FUNDAMENTALE DE SEROTERAPIE

a) *Urgența administrării este o condiție esențială și aproape totdeauna de importanță vitală,* fiind o chestiune de minute sau de ore! Astfel, în funcție de ziua administrării, aplicarea serului antidifteric în *tratamentul difteriei* dă următoarele rezultate:

— în prima zi de boală, 0% mortalitate;

— în a 2-a zi de boală, 2,46% mortalitate;

— în a 3-a zi de boală, 6,64% mortalitate etc.

b) *Administrarea serului pe cale intravenoasă* realizează efecte imediate de neutralizare a toxinelor din circulație și de anihilare a acțiunii toxice a acestora. În acest mod, în cîteva minute, se neutralizează toată toxina circulantă, iar efectul antitoxic general este impresionant. Calea intravenoasă este utilizată aproape în toate cazurile în care serul este utilizat în scop curativ (difterie, tetanos, gangrenă gazoasă, botulism), injectîndu-se pe această cale 1/3 din cantitatea totală de ser, care trebuie administrată; restul de 2/3 se injectează pe cale intramusculară. Administrarea intravenoasă se face cu respectarea unor anumite precauții (indicate mai jos) și o supraveghere atentă pentru evitarea accidentelor posibile. De aceea, în cazurile cunoscute de hipersensibilizare a unor persoane, se recurge la *calea intramusculară,* care, — în practică — se utilizează totdeauna atunci cînd serul este administrat în scop profilactic, ca și în unele forme ușoare de boală, cînd este aplicat în scop curativ. *Nu se recurge* niciodată, în scop terapeutic, la *calea subcutanată.*

Calea *intraperitoneală,* ca și administrarea *intrarahidiană* sau *intraventriculară* nu se mai folosesc astăzi.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Fixarea dozei de administrat* se face în funcție de vîrsta și greutatea bolnavului, de forma clinică a bolii De obicei, doza va fi mai mare, cînd serul se aplică cu întîrziere (diagnostic tardiv).

d) *Administrarea unică a dozei fixate**. Este cu totul eronat să se eșaloneze doza fixată pentru a fi administrată în decursul a mai multe zile. Se va reveni cu o nouă administrare de ser în ziua următoare, numai în cazul cînd se consideră că s-a subapreciat doza necesară pentru bolnav

e) *Seroterapia se aplică și în cazul de dubiu de diagnostic*, mai ales în cazul difteriei.

f) Deoarece în organismul unei persoane, care a primit un ser eterolog, se dezvoltă *anticorpi anti-ser* (de cal), această persoană trebuie neapărat să facă și *imunizarea activă* împotriva bolii respective, precum și față de alte boli, pentru care ar necesita injectarea unui ser eterolog. De exemplu, un bolnav care a primit ser antidifteric, va trebui imunizat cu anatoxină diftерică și cu anatoxină tetanică, deoarece el nu va mai beneficia de efectul profilactic sau terapeutic al serului respectiv, într-o eventualitate ulterioară de îmbolnăvire.

g) În unele boli (botulism, gangrenă gazoasă), în care există *mai multe tipuri de toxină*, în funcție de tipurile microbiene respective, se va administra imediat un *ser polivalent* și, ulterior, *serul monovalent* (după ce s-a precizat tipul toxinei respective).

h) *Tehnica de administrare a serurilor* trebuie respectată întotdeauna, pentru a se evita apariția șocului anafilactic.

* Numai în *botulism*, se recomandă administrarea unei doze zilnice, mai multe zile la rînd, pentru posibilitatea resorbției unor noi cantități de toxină din intestin.

TEHNICA DE ADMINISTRARE A SERURILOR*

În primul rînd, medicul va stabili încă odată dacă indicația administrării serului eterolog este sigură, cîntărind și riscurile pe care le comportă. De cîte ori este posibil, serul eterolog va fi înlocuit cu gamma-globuline standard sau cu imunoglobuline umane specifice sau cu chimioprofilaxie. Ori de cîte ori este posibil, se va folosi un ser purificat.

Dacă medicul a hotărît că administrarea terapeutică sau profilactică a serului eterolog este indispensabilă, se vor parcurge următoarele *e t a p e* succesive:

— *Anamneza amănunțită pentru recunoașterea unei eventuale stări de sensibilizare* este de importanță majoră. În acest scop, se culeg date privind antecedentele personale sau familiale alergice (urticarie, astm, eczemă, alergie alimentară etc.). De asemenea, toți pacienții sînt întrebați dacă li s-a mai administrat vreodată un ser eterolog (ser antitetanic, antidifteric etc.). Pacienții trebuie informați asupra serului care le va fi injectat.

— Lîngă pacientul căruia urmează să i se injecteze serul eterolog, este obligatoriu să existe *trusa de urgență antișoc* (cu medicamentele necesare: *Adrenalină, Hidrocortizon hemisuccinat, Romergan* etc.), ca și instrumentarul necesar (seringi sterile, perfuzoare, soluții glucozate și clorurate izotonice, garou etc.), pentru a se putea interveni cu maximă urgență, în cazul apariției semnelor de șoc anafilactic. Fenomenele generale grave

* Întrucît serurile se pot contamina ușor cu germeni patogeni, în administrarea lor se vor aplica cele mai severe reguli de asepsie și antisepsie: seringi și ace sterilizate prin fierbere sau prin autoclavare, folosirea lămpii de spirt (flambare) la deschiderea fiolelor, precum și dezinfecția tegumentului cu alcool iodat 1%.

Scanned with OKEN Scanner

(hipotensiune, lipotimie, și chiar șoc anafilactic) pot să apară chiar după cantitățile foarte mici de ser, introduse în timpul testărilor intradermice.

— *Testele pentru decelarea sensibilizării la ser* se fac *obligatoriu* la toți pacienții, cărora urmează să li se injecteze un ser eterolog, chiar dacă din anamneză nu a rezultat nici o evidență de sensibilizare anterioară.

Testul conjunctival: se depune pe conjunctiva oculară o picătură din serul care se va injecta, diluat 1/100 în soluție fiziologică de NaCl; în caz de sensibilizare, după 30 de minute apare o congestie conjunctivală puternică cu lăcrimare; testul nu poate fi practicat la copil.

Testul intradermic (mai sensibil): se injectează intradermic 0,1 ml ser diluat 1/100 sau chiar 1:1 000 (dacă se suspectează o hipersensibilizare); după 20—30 de minute, în caz de sensibilizare, apare un eritem cu diametrul de 5—10 mm, eventual însoțit de edem.

— Dacă *testele sînt negative,* iar *pacientul nu a fost injectat niciodată cu un ser eterolog în antecedente,* iar serul se administrează *intramuscular,* se va aplica *schema minimală pentru desensibilizare:* se injectează subcutanat 0,25 ml ser eterolog diluat 1/10 (în soluție fiziologică de ClNa); se așteaptă 30 de minute, iar dacă nu apare nici o reacție se injectează ser eterolog nediluat 0,25 ml subcutanat, se așteaptă 30 de minute, iar dacă nu apare nimic, se injectează subcutanat 1 ml ser, iar peste 30 de minute, se administrează toată cantitatea de ser pe cale intramusculară*.

Dacă serul eterolog se administrează pe *cale intravenoasă,* se procedează în felul următor: serul se perfuzează într-o soluție izotonică (clorurată sau glucozată). După ce s-a instalat perfuzia cu soluția izotonică, se injectează foarte încet în tubul de perfuzie cîteva picături dintr-o soluție de ser 1/10. Dacă serul este bine tolerat, se adaugă treptat serul în soluția izotonică, fără a se depăși o concentrație mai mare de 1/3.

— Dacă *unul din aceste teste este pozitiv,* sau/și dacă *pacientul prezintă în antecedente o altă administrare de ser eterolog***,* se recurge la desensibilizarea treptată (Besredka), introducînd în mod treptat și încet serul în organism, prin efectuarea de injecții repetate de mici doze din serul respectiv, diluat și administrat la 30 de minute interval. Schema desensibilizării poate varia, fiind mai scurtă sau mai lungă, în funcție de gradul de sensibilizare și de modul cum reacționează pacientul la primele administrări.

Schemă de desensibilizare (exemplu): din diluția de ser (1/100 sau 1/1 000), care nu a produs de loc sau a produs numai o foarte ușoară reacție locală la testul intradermic, se injectează 0,2 ml pe cale subcutanată; apoi, la interval de 30 de minute (sub supravegherea strictă a medicului) se injectează 0,4 ml și apoi 0,6 ml, după care se trece la diluția imediat supe-

---

* Pentru administrarea *intramusculară* a serului se preferă musculatura laterală a coapsei (și nu regiunea fesieră sau altă regiune) pentru următoarele motive: în eventualitatea apariției unui șoc anafilactic, se poate aplica imediat un garou de cauciuc pentru oprirea resorbției serului; în cazul unei infecții septice, prin manoperă septică, se poate interveni mult mai eficient pe coapsă decît în altă regiune (fesă sau abdomen); regiunea anterolaterală a coapsei nu prezintă structuri (nervi, vene, artere), a căror lezare prin administrarea de ser creează accidente importante (nevrită sciatică sau de radial, urmate de paralizii); pentru motive de confort pentru bolnav, regiunea coapsei este cea mai indicată, deoarece îi permite schimbarea poziției în pat.

** În această situație, se evită folosirea căii intravenoase, serul administrîndu-se după efectuarea desensibilizării, numai pe cale intramusculară.

Scanned with OKEN Scanner

rioară, injectîndu-se 0,2 ml, 0,4 ml și 0,6 ml din această diluție, apoi din serul nativ, după care se injectează toată cantitatea de ser necesară*.

Exemplu de desensibilizare prin injecții subcutanate[3] (intervalul de timp între injecții este de 30 de minute):

Diluții	*Cantitate* (ml)
1/100	0,2
1/100	0,4
1/100	0,6
1/10	0,2
1/10	0,4
1/10	0,6
Ser nativ	0,2
Ser nativ	0,4
Ser nativ	0,6
Ser nativ	1

— Dacă *testele sînt intens pozitive* (sensibilizare extremă), iar administrarea serului este absolut indispensabilă, pe lîngă desensibilizare, se va injecta intramuscular prometazină (o fiolă de *Romergan*), înainte de introducerea serului; de asemenea, se perfuzează intravenos lent corticosteroizi *(Hidrocortizon hemisuccinat)*, înainte și în timpul administrării serului.

— După injectarea serului eterolog, pacienții trebuie să rămînă sub *observație medicală atentă*, cel puțin *1 oră* după administrare.

REACȚII SERICE

Administrarea parenterală a unui ser eterolog poate provoca uneori unele tulburări cu manifestări și gravitate variabile: *reacțiile serice*. Proteinele străine din ser și în special serumalbumina, introduse în organismul uman, se comportă ca alergene producînd fenomene de sensibilizare și reacții termice, care pot îmbrăca următoarele manifestări clinice:

a) *reacții imediate* de tipul anafilaxiei generale *(șocul anafilactic)* sau de tipul anafilaxiei locale *(fenomenul Arthus)*;

b) *reacții serice accelerate*;

c) *boala serului* (reacție serică generală, sistemică, de tip întîrziat);

d) *reacție generală termică nespecifică*, față de introducerea unei proteine străine.

Etiopatogenie. În afară de reacția generală termică nespecifică, celelalte reacții serice se încadrează în grupul fenomenelor alergice (de sensibilizare). Mecanismul, care stă la baza lor, este *interacțiunea dintre anticorpii specifici și proteina antigenică* (sau proteinele antigenice), conținută în serul eterolog injectat. Persoanele sensibilizate, în prealabil, față de proteina serului respectiv, printr-un contact anterior cu aceasta, reacționează printr-o formare rapidă de anticorpi, așa cum se întîmplă în *reacțiile serice accelerate*. Persoanele nesensibilizate anterior dezvoltă anticorpi precipitanți, față de proteina străină, numai după 6—12 zile de la injectarea serului, rezultînd *boala serului*, care apare ca o *reacție serică întîrziată*. Odată cu apariția anticorpilor, dispare simultan antigenul reprezentat prin proteina străină, detectabilă pînă atunci în sînge. Se consideră că dispariția antigenului se datorește unei interacțiuni dintre antigen și anticorpii apăruți, la care participă complementul din sînge, prin fixarea acestuia, în cadrul reacției rezultînd un complex, care dispare repede din sînge. Unirea dintre antigen și anticorpi se efectuează mai mult sau mai puțin violent, în diverse celule din organism sau la suprafața lor. Astfel, în boala serului, realizată experimental la animale de laborator prin microscopie fluorescentă, s-a evidențiat complexul antigen-anticorp în endoteliile vasculare și în rinichi.

Din aceste *reacții antigen-anticorp*, rezultă leziuni tisulare, în special ale endoteliilor vasculare și ale celulelor mușchilor netezi, cu eliberarea locală de *histamină*, de *acetilcolină* și de diferite *enzime proteolitice*. Apariția acestor substanțe are ca rezultat o serie de perturbări, ca: vasodilatație și hipersensibilizare a vaselor mici, hipotensiune, edem, urticarie și contracții ale musculaturii netede.

* Un procedeu Besredka modificat: 0,1 ml ser diluat 1/100 intradermic; după 30 min. — 0,5 ml ser diluat 1/100 intramuscular; după 30 min. — 0,5 ml ser nediluat intramuscular; după 30 min. — cantitatea totală de ser. Observație încă 30 min.

Scanned with OKEN Scanner

Datele experimentale și clinice pledează pentru acest mecanism al reacțiilor serice; intensitatea clinică evoluează paralel cu intensitatea reacțiilor antigen-anticorp și cu fenomenele biochimice și tisulare care a însoțesc. Recrudesdențele și recăderile bolii serului se explică prin episoade repetate de reacții antigen-anticorp.

Sistemul nervos central influențează producerea și intensitatea acestor fenomene. Dacă funcția scoarței cerebrale este oprită temporar prin somn artificial, fenomenele alergice nu se mai produc. Animalele sub narcoză nu mai fac șoc anafilactic la proteine eterogene (Besredka).

Incidența reacțiilor serice. Incidența reacțiilor serice variază mult (10—90% din cazuri). Incidența lor scade mult, dacă se folosesc seruri purificate, care conțin mai puține proteine antigenice; serurile native dau reacții mult mai frecvent și mai grave. Serurile proaspăt preparate provoacă reacții serice mai intense.

La *persoanele hipersensibilizate, nu are importanță cantitatea de proteină antigenică injectată;* astfel, *șocul anafilactic* poate să apară chiar *după cantități foarte mici* (de ex., 0,1 ml dintr-un ser diluat 1/100). În general, frecvența și intensitatea reacțiilor serice sînt paralele cu cantitatea de ser injectat.

Deși reacțiile serice survin indiferent de calea parenterală utilizată, totuși, *calea intravenoasă* se însoțește de reacții mai grave, probabil din cauza intrării în circulație în mod brusc a unei cantități mai mari de proteină-antigen. Cu cît cantitatea injectată de ser este mai mare, cu atît incidența reacțiilor serice crește (90% cînd serul injectat depășește 100 ml ser; 10—30%, după 10 ml ser).

Frecvența și intensitatea reacțiilor serice mai depind și de reactivitatea organismului, de prezența și de gradul sensibilizării anterioare. Organismele slab formatoare de anticorpi fac mai puține reacții serice. Vîrsta și sexul nu prezintă nici o importanță.

Serurile omologe nu dau reacții serice. Excepțional, s-au observat reacții ușoare de tip urticarian, după administrarea unor seruri de convalescent sau după transfuzii de sînge. În aceste cazuri, este probabil un transfer pasiv de anticorpi față de antigene la care este expus organismul primitor sau de transfer de antigene, la care este sensibilizat primitorul.

Anatomie patologică. În cazurile mortale de boala serului (extrem de rare), s-au observat leziuni vasculare, asemănătoare celor din periarterita nodoasă și din celelalte boli de colagen. În cazurile mortale de șoc anafilactic, se constată hemoragii multiple, punctiforme, în inimă, rinichi, suprarenale și plămîni, emfizem acut pulmonar și dilatația inimii drepte.

REACȚIA GENERALĂ NESPECIFICĂ (FEBRILĂ)

Imediat după injectarea unui ser, de obicei pe cale intramusculară, pot să apară *manifestări locale* și *generale,* de tipul unui șoc „șoc peptonic" prin proteină străină, și anume: durere și căldură locală, ușor frison, creșterea temperaturii (uneori 1—2 grade) și senzație de neliniște. În sînge, apar modificări ale leucogramei și metabolice. Reacția trece ușor. După administrarea intravenoasă a serului, reacția poate fi mult mai puternică, cu frison și hipertermie, după care urmează transpirații și scăderea marcată a temperaturii. Acestea sînt *fenomene nespecifice,* nu alergice, care apar după orice proteină injectată. Ele pot potența acțiunea terapeutică a serului.

ȘOCUL ANAFILACTIC

Șocul anafilactic este o *reacție generală anafilactică,* care apare *imediat după injecția de ser eterolog.*

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este impresionant și brutal, urmat de obicei de *moarte rapidă*. Apare excepțional de rar (1 : 20 000 sau 1 : 200 000 de cazuri), la persoane care nu prezintă nici un antecedent de sensibilizare anterioară (de ex., injecție anterioară cu ser eterolog).

Șocul anafilactic apare din cauza unei stări de *sensibilizare înnăscută, ereditară* (idiosincrazie) sau *transmisă de la mamă* pe cale transplacentară, în urma unui contact al acesteia cu antigenul respectiv. O altă posibilitate este aceea a unei sensibilizări anterioare, realizată în mod ocult, în urma unui contact cu același alergen pe cale respiratorie sau digestivă.

Șocul anafilactic poate să apară, cu mai multă probabilitate, cînd injecția serului eterolog se face pe un teren sensibilizat, în urma unei administrări anterioare (sensibilizare cunoscută).

Simptomatologia șocului anafilactic amintește pe aceea produsă de injectarea intravenoasă de histamină. Tabloul se instalează brutal, la cîteva minute după injectarea serului, în cazul șocului anafilactic cu evoluție de obicei letală, sau în cîteva ore, în cazul unui tablou cu simptomatologie mai atenuată.

În șocul tipic, bolnavul se simte brusc rău, devine agitat, anxios cu senzația morții iminente, este febril și prezintă o dispnee atroce (prin bronhospasm); faciesul este palid, apoi cianotic. Aparatul circulator prezintă tabloul de colaps, cu hipotensiune, puls extrem de rapid și aproape imperceptibil. Extremitățile sînt reci și bolnavul este acoperit de sudori reci. Pe tegument, apar elemente urticariene gigante și edeme, extrem de mobile și schimbătoare de la un minut la altul. Bolnavul are greață, vărsături și un peristaltism accelerat, exprimat prin borborisme intestinale și diaree. De obicei, survine moartea rapidă a bolnavului, dacă nu se intervine cu o medicație adecvată.

În șocul anafilactic, nu are importanță cantitatea de antigen introdusă, deoarece fenomenele pot să apară chiar după o cantitate infimă de antigen. S-a observat șoc anafilactic după testul intradermic, efectuat cu 0,1 ml de ser diluat 1/100.

Incidența șocului anafilactic este destul de rară. S-au observat 11 cazuri la 2 000 000 de injecții cu ser antitetanic. Reacțiile anafilactice survin mai frecvent la persoane cu antecedente alergice, familiale sau personale (astm, eczemă, rinite alergice).

REACȚIA DE SENSIBILIZARE LOCALĂ

Fenomenul de hipersensibilizare inflamatorie locală, realizat experimental la animale, corespunde cu reacția de sensibilizare locală la serul administrat la om *(fenomenul Arthus)*. Această reacție survine ca urmare a repetării unor injecții cu același antigen la intervale scurte (4—5 zile) și se poate produce și prin injectări repetate la un animal sensibilizat (cu 3—5 săptămîni înainte).

Clinic, fenomenul Arthus se caracterizează printr-o *tumefacție inflamatorie locală* intensă, indurată și roșietică, însoțită de dureri la nivelul injecției. Reacția este atît de intensă, încît poate deveni uneori necrotică, cu aspect de gangrenă și cu eliminarea țesuturilor sfacelate. Evoluția este lungă și vindecarea lentă. Simptomele locale sînt însoțite și de *manifestări generale* (febră, tahicardie, stare generală alterată).

Acest tip de reacție, exprimînd o sensibilizare locală puternică, survine extrem de rar la om și se poate preveni prin evitarea injectării serului în același loc.

Scanned with OKEN Scanner

REACȚIILE SERICE DE TIP ACCELERAT

Aceste reacții prezintă simptomatologia bolii serului, dar apar după o *incubație mai scurtă* (2—5 zile de la injectarea serului), la persoane sensibilizate anterior la serul eterolog respectiv. Sînt mai intense și mai dificile ca evoluție decît boala serului.

BOALA SERULUI

La orice persoană, fără să fi avut o stare de sensibilizare anterioară, poate să apară boala serului, ca urmare a injecției unui ser eterolog. Boala serului apare după o *incubație* de 6—12 zile de la injectarea serului, ca rezultat al reacției antigen-anticorp dintre particulele de antigen (proteinele serului eterolog persistă în organism 10—14 zile) și anticorpii anti-ser formați în proporție progresivă în cursul perioadei de incubație (necesară dezvoltării stării de alergie). Incubația poate fi mai scurtă, la persoane cu teren alergic, sau mai lungă (2—3 săptămîni), la persoane slab receptive.

Primele manifestări, *eritem* și *prurit* apar la locul injecției; ganglionii limfatici tributari locului de administrare se măresc și devin sensibili. Se adaugă *febra* și o *erupție urticariană* (placarde ușor reliefate, catifelate la pipăit, de culoare roșie, roză sau chiar palidă, cu aspect albicios porțelaniu). Alteori, erupția este eritematoasă sau papuloasă, luînd mai des aspect rujeoliform și mai rar scarlatiniform. *Elementele eruptive sînt foarte nestatornice și efemere,* schimbînd locul și aspectul de mai multe ori, chiar în cursul cîtorva ore. Erupția este *intens pruriginoasă.* Este prezentă o *limfoadenopatie generalizată.* Deseori (30% din cazuri), apar *edeme* localizate, în special la față, pleoape, mîini și picioare. Cel mai periculos este *edemul glotic,* care necesită o terapie de urgență (corticoizi pe cale intravenoasă sau traheostomie). Există o tendință la retenție de apă, cu creștere în greutate, cu o eliminare redusă de cloruri în urină și oligurie.

Febra (38—40°) poate dura mai multe zile sau se intensifică cu fiecare nou puseu eruptiv. Unii bolnavi prezintă *spasme esofagiene,* greață, vărsături, colici intestinale și diaree. Frecvent, apar *artralgii* (50% din cazuri), care în forme mai grave se transformă în *poliartrite,* amintind boala reumatismală, cu exsudat inflamator cu polinucleare în lichidul articular.

Manifestările nervoase[10], care pot să apară în boala serului (uneori, chiar ca singure manifestări ale reacțiilor serice) sînt: *nevritele periferice* (diferite localizări însoțite de nevralgii, paralizii și atrofii musculare), *nevrite optice* (foarte rar), *encefalită* (cu leziuni de focar — hemiplegii sau însoțite de comă).

Evoluție. Boala serului poate decurge discret și ușor, alteori poate fi însă gravă și prelungită. În formele grave, erupția este intensă, generalizată și frecvent hemoragică. De obicei, boala serului se vindecă, cazurile mortale fiind excepționale.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză și pe simptomatologia clinică descrisă. Metodele de laborator contribuie cu prea puține date. Leucograma nu este caracteristică: uneori, apare ușoară leucocitoză, alteori leucopenie, de obicei cu limfocitoză și ușoară eozinofilie. V.S.H. este normală. În sînge, pot apărea anticorpi aglutinanți eterofili pentru eritrocitele de oaie (reacția Paul-Bunnel pozitivă). În urină, apare o ușoară albuminurie și cilindrurie, de altfel trecătoare. *Diagnosticul diferențial* se face cu: febrele eruptive

Scanned with OKEN Scanner

(în special rujeola), reumatismul articular acut, erupții alergice medicamentoase etc.

TRATAMENTUL REACȚIILOR SERICE

Tratamentul bolii serului. Regimul alimentar: mai ales fructe, vegetale, zarzavaturi, dulciuri și lactate; se exclude mai mult timp carnea.

Medicația constă din: *antitermice* și *analgezice* (*Aminofenazonă, Acid acetilsalicilic,* Aspirin), pudrări cu talc mentolat 1% sau o loțiune (Rp. mentol, fenol aa 0,50 g, alcool de 60°—100 ml. ds. ext.) pentru prurit; *antihistaminice (Nilfan, Feniramin, Tavegyl, Romergan); efedrină* în injecții subcutanate, în caz de hipotensiune.

În *formele severe,* cu erupție hemoragică, febră mare și persistentă, poliartrite supărătoare, precum și în complicațiile nervoase, se administrează o cură scurtă cu *hormoni corticoizi* (*Prednison,* comprimate de 1 mg și de 5 mg; 0,5—1 mg/kilocorp/24 ore, timp de cîteva zile). În caz de edem glotic, se injectează intravenos corticoizi *(Hidrocortizon hemisuccinat).*

Tratamentul șocului anafilactic se numără printre extremele urgențe ale medicinei. Măsurile imediate constau din aplicarea imediată a unui garou de cauciuc la rădăcina membrului, unde s-a practicat injecția, pentru a se împiedica resorbția în continuare a serului; la fiecare 20 de minute garoul se desface pentru 5 minute, observînd ce se întîmplă. Bolnavul este așezat în decubit dorsal, cu capul în flexie dorsală, pentru degajarea căilor aeriene și reanimarea cardiorespiratorie (respirație gură-la-gură, oxigen, masaj cardiac extern).

Din *trusa de urgență,* care trebuie să stea totdeauna alături de medicul care administrează un ser eterolog, se injectează imediat: subcutanat o fiolă de *adrenalină* 1‰; intravenos *corticoizi* (*Hidrocortizon hemisuccinat,* 100 mg), care se repetă la nevoie; intramuscular un antihistaminic (o fiolă de *Romergan*). Edemul pulmonar poate răspunde la atropină. După luarea primelor măsuri, bolnavul cu șoc anafilactic va fi tratat în continuare și supravegheat în secția de terapie intensivă.

IMUNOGLOBULINE
(Gamma-globuline)

Fracțiunea *gamma* a globulinelor (din electroforeza serului) reprezintă partea purtătoare de anticorpi a proteinelor serice, prezentînd deci un interes terapeutic explicabil. După O.M.S., se folosește denumirea de *imunoglobuline umane*[6]. Pentru imunoglobulinele extrase din amestecuri diferite de plasmă (în general de la mai multe sute de donatori), s-a propus denumirea de *imunoglobuline normale,* denumire care corespunde vechilor denumiri de *gamma-globuline standard* sau *normale*. Gammaglobulinele obținute din serul de convalescent sau din serul unei persoane hiperimunizate cu un anumit antigen (vaccin sau anatoxină), se numesc *imunoglobuline umane specifice anti-,* urmate de numele antigenului corespunzător (de ex., imunoglobuline umane specifice antivaccinale, anti-tetanos etc.)[6].

Imunoglobulinele sînt cele mai complexe sisteme de proteine cunoscute[8]. Ele sînt formate din 2 lanțuri peptidice ușoare *(light chains)* și 2 lanțuri peptidice grele *(heavy chains),* fiecare conținînd circa 110 aminoacizi. Posedă o mare diversitate structurală; prin *imunoelectroforeză* se pot separa *5 clase* de imunoglobuline, care în ordinea concentrației în serul uman sînt: *IgG*

Scanned with OKEN Scanner

(75—80%), *IgA* (15%), *IgM* (10%), *IgD* și *IgE*. Imunoglobulinele reprezintă 16% (±4) din proteinele serice normale.

Clasa IgG conține majoritatea anticorpilor, din care 60% se află în sectorul intravascular (anticorpi față de: virusuri, bacterii gramnegative și grampozitive, toxine).

Clasa IgA conține 13—15% din anticorpi (repartizați în mod egal în sectorul vascular și extravascular). Fracțiunea *IgA*, care se află în secrețiile mucoasei respiratorii și digestive, are un rol important în apărarea antiinfecțioasă locală.

Clasa IgM conține mai puțini anticorpi (5—6% din totalul anticorpilor), față de bacilii gramnegativi (Esch. coli, Salmonella spp. etc.).

Clasa IgD nu are un rol binecunoscut.

Clasa IgE (reagine) are rol în fenomenele alergice. Nivelul seric de *IgE* este crescut în special la infestații cronic cu paraziți intestinali[17].

Imunoglobulinele umane normale (după definiția O.M.S.), aflate în preparatele comerciale (denumite gamma-globuline) conțin aproape numai fracțiunea *IgG*. Preparatele de gamma-globuline (imunoglobuline) din comerț, atît cele normale (standard), cît și cele specifice, sînt prezentate în concentrația de 16%, în fiole de 2 ml. Gamma-globulinele preparate în țara noastră* se prezintă în concentrație de 10 și 16%.

Gamma-globulinele normale se extrag prin mai multe procedee din plasmă sau din sîngele placentar. Extracția se face din cît mai multe eșantioane de plasmă, conținutul în anticorpi reflectînd infecțiile anterioare[2, 7] și diversele imunizări ale donatorilor. Se obține, astfel, și uniformitatea destul de mare în anticorpi a gamma-globulinelor normale, pentru indicații terapeutice și profilactice variate. Gamma-globulinele preparate din sîngele placentar au o nuanță ușor gălbuie. Pentru asigurarea unui spectru cît mai larg de anticorpi, ele sînt extrase dintr-un lot de minimum 10 000 de placente. Concentrația în anticorpi a unei soluții de gamma-globuline este de 15—20 de ori mai mare, față de concentrația obișnuită a anticorpilor din plasmă sau din ser, care permite administrarea acestora într-un volum foarte mic.

Procedee de preparare: procedeul de fracționare a plasmei cu etanol refrigerat (Cohn), procedeul cu eter (Kelwick și Mackay), procedeul prin precipitarea cu sulfat de amoniu. Cel mai verificat și mai utilizat este procedeul Cohn[9], pentru care există numeroase probe că pericolul prezenței virusurilor hepatitice este eliminat, chiar dacă plasma de origine ar proveni de la un purtător de virus hepatitic. De asemenea, prin acest procedeu, este eliminat și riscul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), agentul etiologic al sindromului de imunodeficiență dobîndită (SIDA)[19].

În administrarea anticorpilor și deci a administrării terapiei imunospecifice, gamma-globulinele oferă avantaje considerabile, în comparație cu serurile imune, pe care le pot înlocui cu totul. De altfel, în ultimii 10—15 ani, s-au produs *imunoglobuline umane specifice* față de numeroase infecții: imunoglobuline antitetanos (au înlocuit total serul antitetanic eterolog în unele țări), imunoglobulinele antivaccinale, anti-zoster și varicelă, antiherpetice etc. Imunoglobulinele umane specifice produse în țara noastră sînt indicate în tabelul X.

Gamma-globulinele mai prezintă și avantajul unei conservabilități prelungite (pot fi păstrate 3—6 luni la +4°).

În forma lor de preparare uzuală, gamma-globulinele *se administrează numai pe cale intramusculară*, în doze de 0,1—0,5 ml (sau chiar 1 ml!)/

* Producători: *Institutul Cantacuzino* din București (gamma-globuline de origine placentară) și *Centrul de Hematologie* București (gamma-globuline preparată din plasmă colectată). Institutul Cantacuzino mai produce: *Histaminoglobulină* și *Globulină antialergică*, pentru tratamentul afecțiunilor alergice și *Gamma-globulină pentru administrare intravenoasă*.

Scanned with OKEN Scanner

kilocorp. Toleranța locală și generală a gamma-globulinelor umane este foarte bună (nu apar reacții generale; local, produc numai o ușoară reacție). Numai în doză peste 10 ml, injecția intramusculară devine dureroasă.

Excepțional, s-au semnalat *reacții generale*, uneori chiar de tip anafilatic[5,11,12,13]. În aceste cazuri, excluzînd posibilitatea unei pătrunderi intravenoase accidentale (risc grav!), reacțiile se atribuie dezvoltării unei stări de sensibilizare, mai ales în administrări repetate, la bolnavii cu hipogammaglobulinemie.

Imunoglobuline de uz intravenos. În ultimii ani, s-au produs imunoglobuline de uz intravenos (Gamma-Venin, Sandoglobin, *Gamma globulină pentru administrare intravenoasă**), folosindu-se diferite procedee, prin care s-au conservat moleculele de *IgG*, cu funcții efectoare intacte și cu eliminarea selectivă a agregatelor anticomplementare. În acest mod, s-au obținut imunoglobuline cu următoarele avantaje:

— un conținut mare de anticorpi *IgG*, care reprezintă uneori dublul cantității normale existente în corpul pacientului (care este de 1 g/kilocorp), ceea ce nu se poate obține cu gamma-globulinele de uz intramuscular[4];

— un spectru larg de acțiune (antiviral, antibacterian, antitoxic);

— facultatea de a activa sistemul complement (ceea ce îi crește eficacitatea);

— păstrează funcția de opsonizare;

— sînt bine tolerate pe cale i.v. (nu au putere anticomplementară: lipsa de agregate, polimere, dimere, proteaze, inhibitori de kalikreină);

— nu prezintă nici un risc de transmitere a unor virusuri (hepatitice, citomegalic, HIV).

Imunoglobulinele de uz intravenos se prezintă sub formă de soluție (fiole) sau liofilizate (flacoane), care se dizolvă în soluție fiziologică de NaCl; pentru a se obține apoi soluția de perfuzat 3% sau 6% (în cazul unor doze mai mari). Perfuzia se face lent, la început cu 10—20 picături pe minut, care se crește după 15 minute la 20—30 picături/minut și apoi la 40—50 picături/minut. Rareori, pot să apară reacții anafilactoide. Sînt contraindicate la persoanele cu deficiență selectivă de IgA (care posedă anticorpi anti-IgA). Produsul se administrează sub supraveghere medicală. În caz de reacție anafilactoidă, perfuzia se oprește pînă ce dispar manifestările.

Prezentarea: flacoane cu 1 g, 3 g sau 6 g.

Doza variază după gravitatea bolii: 3—10 g sau mai mult.

Indicațiile imunoglobulinelor[14, 15]:

a) Terapie de *substituție* în sindroamele cu deficiență în anticorpi: agammaglobulinemia congenitală (tip Burton) și dobîndită, hipogammaglobulinemia tranzitorie, disgammaglobulinemia, lipsa de răspuns imunologic specific, aplazia ereditară de timus. În astfel de cazuri, se administrează gamma-globuline în așa fel încît să se realizeze un nivel seric de 400 mg/dl. Doza necesară: 100—300 mg/kilocorp, care se repetă la 4—10 săptămîni. Se obține o supraviețuire cu protecție față de infecții diverse.

b) Indicații *terapeutice* de *imunoglobuline umane specifice:* anti-tetanos (în tetanos și profilaxie în plăgi tetanigene), anti-zoster și varicelă (zoster și varicelă, forme severe), anti-vaccinale (vaccină generalizată), anti-rabie (profilaxie în plăgi rabigene).

* Producător: Institutul Cantacuzino din București.

Scanned with OKEN Scanner

c) Boli *infecţioase severe* (septicemii, şoc septic, pneumonii, peritonite, infecţii puerperale, encefalite etc.). Se administrează gamma-globulină standard sau imunoglobuline de uz intravenos, prin care se creşte rezistenţa nespecifică şi se potenţează acţiunea substanţelor antimicrobiene. Doza: 5—10 ml, i.m. (pentru cele standard), repetate cîteva zile la rînd, sau — mai bine — imunoglobuline de uz intravenos (150—300 mg/kilocorp). Folosind 1 g/24 de ore de imunoglobuline de uz intravenos la sugari cu septicemie, s-a obţinut o scădere apreciabilă a mortalităţii[16].

d) Persoane „cu risc" la infecţii, prin *imunitate compromisă* (neutropenici, neoplazici, boli limfoproliferative, iradiaţi, cirotici etc.), pentru tratamentul sau profilaxia infecţiilor. În acelaşi scop, se administrează şi postoperator, după operaţii cu risc septic: 10 g în prima zi şi a doua după operaţie.

e) *Purpura idiopatică trombocitopenică*[1]. Cu o doză de 0,4 g/kilocorp/zi, 5 zile la rînd, se obţine o creştere a trombocitelor pînă la normal şi remisiunea clinică a bolii.

f) *Boala Kawasaki* (vezi cap. 124). Se administrează imunoglobuline de uz i.v. (400 mg/kilocorp).

g) Indicaţii *profilactice* (vezi cap. 10).

Tendinţe şi perspective. Se urmăreşte producţia de imunoglobuline active faţă de bacilii gramnegativi (*E. coli*, piocianic), conţinînd un titru ridicat de IgM şi anticorpi antitoxici (Pentaglobulin). Alte cercetări vizează obţinerea de: preparate din hiperimunoglobuline antivirale: producţia de anticorpi monoclonali; cuplarea de toxine cu anticorpi împotriva antigenelor tumorale (imunotoxine) pentru tratamentul cancerului.

VACCINURI ÎN TERAPEUTICĂ

Deşi vaccinurile şi anatoxinele sînt utilizate în scop profilactic, totuşi unele dintre ele sînt folosite şi în scop terapeutic.

Astfel, *vaccinul brucelic* curativ* (o fiolă conţine 100 000 000 de germeni omorîţi prin căldură: *Brucella abortus bovis* şi *B. suis*) a fost folosit (altădată) în tratamentul brucelozei cronice, ca şi *vaccinul tularemic* viu curativ* (suspensie de tulpini de *Francisella tularensis*, complet avirulente), în tratamentul tularemiei cronice.

*Vaccinul stafilococic** (suspensie de diferite tulpini de stafilococi, omorîţi prin căldură) este folosit de unii în tratamentul unor infecţii stafilococice (asociat cu anatoxina stafilococică).

*Vaccinul polimicrobian** (denumit altădată şi vaccin Delbet) este un amestec în părţi egale, de macerate de culturi de streptococ, stafilococ şi piocianic, livrat în fiole de 1 ml. Este indicat în terapia unor procese supurative (pelviperitonite, metrite, salpingite, plăgi supurate cu caracter aton etc.).

*Vaccinul gonococic** (suspensie de tulpini de gonococi omorîţi prin căldură, în concentraţii de 1 miliard de germeni/ml) este indicat în terapia infecţiei gonococice cronice.

*Anatoxina stafilococică** purificată şi concentrată se foloseşte în scop terapeutic în infecţii stafilococice persistente.

În ţara noastră, au mai fost introduse recent, 2 vaccinuri polimicrobiene: unul *(Bronhodin)**, pentru vaccinoterapia bronşitelor, şi altul *(Aerodin)**, cu rol imunostimulator pentru profilaxia infecţiilor căilor aeriene superioare şi bronşice.

---

* Producător: Institutul Cantacuzino din Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

Cu rol de imunoterapie nespecifică, se mai folosesc vaccinuri (experimental) în tratamentul cancerului *(Imunostimulent „Corynebacterium parvum"; Vaccin BCG liofilizat pentru imunoterapie)**.

Recent (1987), în imunoterapia cancerului, s-a recurs la produse conținînd *celule ucigașe* („killer"), activate de *limfokine* și *interleukina-2* (recombinant), în perfuzii prelungite, cu rezultate promițătoare[3].

---

* Producător: Institutul Cantacuzino din București.

BIBLIOGRAFIE

1. BUSCH, W. F. și colab. — Behandlung der idiopatischen trombocitopenischen Purpura des Erwachsenen mit hochdosierten Immunoglobulinen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1983, *108*, 1 284.
2. DINCULESCU, M. și colab. — Études sur les immunoglobulines humaines (spectre anti-enteroviral), *Arch. roum. Path. exp.* 1968, *27*, 819.
3. DURANT, J. — Immunotherapy in Cancer. The End of the Beginning? *New. Engl. J. Med.*, 1987, *316*, 889.
4. GROBNICU, CRISTINA — Rolul terapeutic al gamma-globulinelor de uz intravenos, *Viața med.*, 1983, *30*, 81.
5. KAMME, C. și colab. — Side Effects of Treatment of Hypogamma-globulinemia with gamma-globulin, *Acta med. scand.*, 1966, *197*, 679.
6. MITRICĂ, NATALIA — Noua nomenclatură a imunoglobulinelor umane, *Microbiologia (Buc.)*, 1966, *5*, 437.
7. MITRICĂ, NATALIA, MIHALCU, FLORICA — Études sur les immunoglobulines humaines (spectre antibacterien et antitoxique), *Arch. roum. Path. exp.*, 1968, *27*, 809.
8. METZGER, H. — The Chemistry of the Immunoglobulins, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, *202*, 129.
9. NESS, P., PENINGTON, R. — Plasma Fractionation in the U.S., *J. Amer. med. Ass.*, 1974, *230*, 247.
10. PARK, M., RICHARDSON, R. — Cerebral Complications of Serum Sickness, *Neurology*, 1953, 277.
11. RICHERSON, H., SEEBOHM, M. — Anaphylactoid Reaction to Human gamma-globulin, *Arch. intern. Med.*, 1966, *117*, 568.
12. STIEHM, R., FUNENBURG, H. — Antibodies to Gamma-globulin in Infants exposed to Isologous Gamma-globulin, *Pediatrics*, 1965, *53*, 229.
13. SHEMIN, E. — Anaphylactic Reaction to Gamma-globulin, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, *203*, 59.
14. SCHMIDT, R., DEICHER, H. — Indikationen zur Anwendung intravenösen Immunoglobuline, *Dtsch. med. Wschr.*, 1983, *108*, 227.
15. SCHUMACHER, K. — Therapie mit Immunoglobuline, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 550.
16. SIDIROPOULOS, D. — L'emploi des immunoglobulines dans le traitment des infections chez les nouveaux-nes, *Méd. et Hyg. (Genèva)*, 1982, *40*, 1 928.
17. SZEGLI, G., HEROLD, AURORA — Immunoglobulinele. În: V. BÎLBÎE și N. POZSGI, Bacteriologie medicală, vol. I, p. 542, Ed. medicală, București, 1984.
18. VOICULESCU, M. — Poziția actuală a serurilor imune în terapia infecțiilor, *Viața med.*, 1975, *5*, 1.
19. * * * — Safety of Therapeutic Immuneglobulin Preparations with Respect to Transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV), *Morbidity and Mortality*, 1986, *35*, 231.
20. * * * — Institutul Dr. I. Cantacuzino. Nomenclatorul produselor (1987).

Scanned with OKEN Scanner

8

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN*

Introducerea substanțelor antimicrobiene în terapeutica bolilor infecțioase a constituit un eveniment remarcabil, care a influențat profund lupta împotriva infecțiilor și a adus beneficii considerabile pentru sănătatea omenirii. Se consideră că introducerea antibioticelor a adăugat 10 ani la speranța de viață a oamenilor[21].

În 1885, Babeș a atribuit apariției unor substanțe chimice antagonismul bacterian din mediile de cultură și a conceput primul aplicarea în terapeutică a acestui fenomen. În 1889, s-au creat termenii de „antibioză" și „simbioză" de Vuillemin. În 1898, s-a evidențiat *piocianaza,* substanța antibiotică din culturile de *Ps. Pyocyanea* (Emmerich și Low), prima din substanțele denumite astăzi *bacteriocine* (colicine, piocine, stafilococine etc.), antibiotice de natură proteică, a căror biosinteză duce la moartea celulelor formatoare („sinteza letală") și care acționează omorînd tulpini ale aceleiași specii sau ale unor specii înrudite. Piocianaza, foarte toxică, a fost utilizată numai în aplicații locale. Observațiile bacteriologice în domeniul antibiozei au rămas mulți ani fără alte urmări

Între timp, s-a dezvoltat *chimioterapia antimicrobiană.* Pionierul acestui domeniu a fost Ehrlich (în 1891, a încercat albastrul de metilen în tratamentul malariei; în 1903, a utilizat roșul de tripan în tratamentul tripanosomiazei; în 1910, a sintetizat produsul „Germanin", utilizat în chimioterapia sifilisului și a spirochetozelor). Cercetările de chimioterapie au urmărit, de la început, să descopere substanțe care să fie cît mai mult „parazitotrope" și cît mai puțin „organotrope". Primele antimalarice de sinteză au apărut în 1926 (plasmochinul) și în 1930 (atebrina).

În 1935, apare prima sulfamidă (Prontosil), descoperită de Mietsch și Klarer, care a fost introdusă cu rezultate excelente în terapia infecției streptococice experimentale și apoi în terapia erizipelului de Domagk[22].

În 1929, Fleming a descoperit acțiunea litică a *penicilinei,* obținută din culturile de *Penicillium,* asupra stafilococilor[23]. Penicilina a fost utilizată în terapeutică după 1940 (Chain, Florey și colab.), intrînd după 1944 în producția de masă. S-au izolat numeroase antibiotice din variate ciuperci din sol. Ulterior, multe dintre antibiotice au fost sintetizate chimic, ceea ce a făcut ca delimitarea între *„antibiotic"* (substanță antimicrobiană produsă de un microorganism) și *„chimioterapic"* (substanță chimică cu acțiune antimicrobiană în diluții foarte mici) să nu mai fie justificată. Producerea unui antibiotic pe cale biologică

---

* În text, denumirile comerciale ale antibioticelor și chimioterapicelor sînt scrise între paranteze, cu majuscule la prima literă, iar cele fabricate în țara noastră sînt scrise cu litere *cursive.*

Scanned with OKEN Scanner

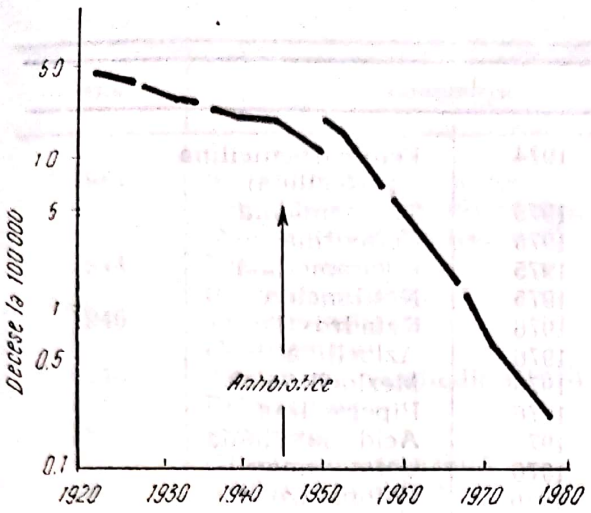


Fig. 14 — Scăderea mortalității prin reumatism acut la persoanele de 5—19 ani în S.U.A., între 1920—1980 (după B. Massel și colab., *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 280).

(extracție) sau chimică este decisă astăzi numai de considerente de rentabilitate. Pentru toate aceste substanțe (antibiotice sau chimioterapice) se mai folosește și denumirea generică de *substanțe antimicrobiene*.

Cu toate acestea, nu există încă „antibioticul ideal", care ar trebui să fie extrem de „parazitrop" (acțiune puternică terapeutică, fără a fi nociv pentru organismul-gazdă), să difuzeze în toate țesuturile, unde se află agentul patogen, să fie activ și neiritant pentru orice cale de administrare, să nu favorizeze apariția de rezistență microbiană la antibiotic, să fie administrat ușor, să fie stabil și să nu fie costisitor.

În *tabelul XII* se redă lista principalelor antibiotice în ordinea apariției lor, din 1929 și pînă astăzi, iar în *tabelul XIII* lista cronologică a chimioterapicelor. Sursa principalelor antibiotice este redată în *tabelul XIV*.

TABELUL XII

Lista principalelor antibiotice în ordinea apariției lor

Anul	*Denumirea antibioticului*	*Anul*	*Denumirea antibioticului*
1929	Penicilina (descoperire)	1955	Cicloserina
1939	Griseofulvina	1955	Cefalosporina C
1939	Tirotricina	1956	Vancomicina
1941	Penicilina G (utilizare)	1956	Ristocetina
1944	Streptomicina	1957	Kanamicina
1945	Bacitracina	1957	Demetilclortetraciclina
1946	Dihidrostreptomicina	1957	Triacetiloleandomicina
1947	Cloramfenicol	1958	Paromomicina
1947	Polimixina	1958	Rolitetraciclina
1947	Albomicina	1958	Pimaricina
1948	Clortetraciclina	1959	Rifamicina B
1949	Neomicina	1959	Spectinomicina
1949	Fumagilina	1960	Pheneticilina
1950	Oxitetraciclina	1960	Meticilina
1950	Tricomicina	1961	Acidul fusidic
1950	Colistina	1961	Oxacilina
1951	Nistatina	1961	Nafcilina
1951	Viomicina	1961	Rifamicina SV
1952	Eritromicina	1961	Ampicilina
1952	Carbomicina	1962	Cefalotina
1952	Tiamfenicol	1962	Capreomicina
1952	Benzatinpenicilina	1962	Cloxacilina
1953	Tetraciclina	1962	Lincomicina
1953	Penicilina V	1962	Pristinamicina
1954	Cefalosporina N	1963	Gentamicina
1954	Spiramicina	1964	Cefaloridina
1954	Oleandomicina	1964	Amoxicilina
1955	Amfotericina B	1964	Metaciclina
1955	Novobiocina	1966	Carbenicilina

Scanned with OKEN Scanner

1966	Ticarcilina
1966	Doxiciclina
1966	Rifampicina
1966	Josamicina
1967	Hetaciclina
1967	Tobramicina
1967	Ciclaciclina
1967	Minociclina
1967	Mecillinam
1967	Cefalexina
1968	Clindamicina
1969	Fosfomicina
1969	Epiciclina
1969	Metampicilina
1969	Suncilina
1970	Flucloxacina
1971	Cefamandola
1971	Carindacilina
1972	Cefazolina
1972	Cefacetril
1972	Cefsulodina
1973	Pivampicilina
1973	Amoxicilina
1973	Ticarcilina
1973	Cefapirina
1973	Cefanona
1974	Cefotiam
1974	Cefaclor
1974	Bacampicilina
1974	Talampicilina
1974	Fenilcarbenicilina (carfecilina)
1975	Thienamicina
1975	Cefoxitina
1975	Pivampicilina
1975	Netilmicina
1976	Cefadroxil
1976	Azlocilina
1976	Mezlocilina
1976	Piperacilina
1976	Acid clavulanic
1976	Cefotaxima
1976	Cefoperazona
1979	Latamoxef (moxalactam)
1977	Sulbactam (inhibitor de betalactamaze)
1978	Ceftazidima
1978	Ceftriaxona
1979	Sulfazecina
1980	Aztreonam (clasa monobactame)
1980	Imipenem (clasa carbopeneme)
1980	Rifapetina
	Teichomicina
1981	Cefmenoxima
1981	Asocierea amoxicilină + clavulanat K (Augmentin)
1983	Asocierea ticarcilină+ clavulanat (Timentin)

TABELUL XIII

Lista principalelor chimioterapice antiinfecțioase, în ordinea descoperirii lor

Anul	*Denumirea*	*Indicația*
1820	Chinina	Malarie
1871	Emetina	Dizenteria amibiană
1892	Chiniofon	Idem
1907	Salvarsan	Sifilis
1920	Suramina	Tripanosomiaza
1926	Plasmochina	Malarie
1930	Quinacrina (Atebrin)	Malarie
1931	Clorochina	Malarie
1935	Sulfonamida (Prontosil)	Infecții bacteriene
	Sulfanilamida	Idem
1938	Sulfacetamida	Infecții bacteriene
	Sulfatiazol	Idem
	Sulfapiridina	Idem
1939	Dapsona	Lepră

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XIII

Anul	*Denumirea*	*Indicația*
1944	Sulfonamide primidinice: Sulfatiazol, Sulfamerazina, Sulfametina, Sulfisoxazol	Infecții bacteriene
1944	Nitrofurani (nitrofurantoina)	Infecții bacteriene
1946	Tiosemicarbazone (Metisazona)	Tuberculoză Antiviral (vaccina)
1946	Acid p-aminosalicilic (PAS)	Tuberculoză
1946	Primachina	Malarie
1946	Piperazina (Di-etil-carbamazina)	Filarioze
1950	ABOB (Flumidin) (derivat de paludrină)	Profilaxia gripei
1951	Pirimetamina	Malarie
1952	Izoniazida (HIN)	Tuberculoză
1956	Etionamida	Tuberculoză
1957	Flucitozina (5-fluoro-citozina)	Micoze
1957	Trimetoprim	Infecții bacteriene
1959	Sulfametoxazol	Infecții bacteriene
1959	Sulfadimetoxina	Infecții bacteriene
1959	Metronidazol	Infecții cu protozoare Infecții cu anaerobi
1959	Idoxuridina	Herpes
1959	Citarabina	Herpes
1960	Vidarabina	Herpes
1960	Sulfadoxina	Infecții bacteriene
1960	Niclosamida	Helmintiaze (cestode)
1961	Etambutol	Tuberculoză
1961	Tiabendazol	Helmintiaze (nematode)
1962	Acid nalidixic	Infecții urinare
1962	Tolnaftat	Micoze (dermatofitoze)
1964	Niridazol	Schistosomiasis
1964	Tinidazol	Infecții cu protozoare și cu anaerobi
1964	Ornidazol	Idem
1964	Amantadina	Gripă
1967	Clotrimazol	Micoze
1968	Acid oxolinic	Infecții urinare
1968	Miconazol	Micoze
1969	Cotrimoxazol (trimetroprim + sulfametoxazol)	Infecții bacteriene
1971	Meflochina	Malarie
1972	Ribavirin	Viroze
1973	Acid pipemidic	Infecții urinare
1973	Cinoxacina	Idem
1975	Praziquantel	Helmintiaze
1976	Ketoconazol (imidazoli)	Micoze
1977	Acyclovir	Viroze: herpetoviridae (Herpes, Varicela, Zoster etc.)
1982	Noi chinolone:	Infecții bacteriene
	Norfloxacina	Idem
1985	Enoxacina	Idem
	Ofloxacina	Idem
	Pefloxacina	Idem
	Ciprofloxacina	Idem

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIV

Sursa principalelor antibiotice

(După Br. Lynn, 1972)

FUNGI

Cefalosporine
Acid fusidic
Griseofulvina
Peniciline

ACTINOMICETE

Aminoglicozide
Cloramfenicol
Cicloserina
Lincomicina
Macrolide
Novobiocina
Antifungice poliene
Rifamicine
Tetracicline
Carbapeneme (thienamicina)

BACTERII

Bacitracina
Gramicidina
Polimixine

CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR

În aproape 4 decenii, au fost izolate peste 5 000 de antibiotice, dintre care au rămas în uz numai 90—100. Substanțele antimicrobiene pot fi clasificate după diferite criterii: structura chimică, modul de acțiune (bactericide și bacteriostatice), spectrul de acțiune, modul de preparare (naturale sau sintetice) etc.

Nici una din clasificări nu este încă satisfăcătoare.

Clasificarea cea mai acceptată este o clasificare mixtă, care ține seama, în primul rînd, de *structura chimică*, precum și de alte criterii practice. În acest mod, s-au reunit antibiotice înrudite prin formula lor chimică, în mai multe familii, fiecare avînd grupe și subgrupe. Un alt criteriu, de care se ține seama, este *spectrul de acțiune*: antibiotice antistafilococice, antibiotice față de bacilii gramnegativi, antifungice, antiprotozoare, antivirale.

Redăm în *tabelul XV* o astfel de clasificare.

TABELUL XV

Lista principalelor antibiotice și chimioterapice în uz

Familia	*Grup*	*Denumirea comună internațională (D.C.I.)*
1	2	3
Betalactamine	*Peniciline:* (Pename) 1. Naturale	Penicilina G sau benzilpenicilina: — sodică — potasică — procainpenicilina — benzatinpenicilina Penicilina V sau fenoximetilpenicilina (uz oral) Feneticilina sau fenoxietilpenicilina (uz oral)
	2. De semisinteză	a) *Izoxazolilpeniciline:* Meticilina

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
		Oxacilina Nafcilina Cloxacilina Dicloxacilina Flucloxacilina b) *Aminopeniciline:* Ampicilina Pivampicilina Bacampicilina Talampicilina Amoxicilina Ciclacilina Epicilina c) *Amidinopeniciline:* Mecilinam Pivmenicilinam d) *Carboxipeniciline:* Carbenicilina Carindacilina Carfecilina Ticarcilina Sulbenicilina e) *Ureidopeniciline:* Azlocilina Mezlocilina Piperacilina Furazlocilina Apalcilina
	Cefalosporine (Cefeme)	*Generația I:* Cefalotina — Cefalexina Cefaloridina — Cefaloglicina Cefacetril — Cefadroxil Cefazolina — Cefradina Cefapirina — Cefaclor Cefradina — Cefraxadina Cefazedona — Cefratrizina *Generația II:* Cefamandola — Cefonicid Cefuroxima — Ceforanid Cefoxitina — Cefotetan *Generația III:* Cefotaxima — Ceftizoxima Latamoxef (moxalactam) — Ceftazidima Cefotiam — Cefmenoxima Cefoperazona — Ceftriaxona Cefsulodina
	Carbapeneme	Thienamycina Imipenem (derivat stabil; în uz ca: imipenem-cilastatin)

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
	Monobactame	Aztreonam
	Inhibitori de beta-lactamaze: Acid clavulanic	Amoxicilină + Clavulanat K (Augmentin) Ticarcilină + Clavulanat K (Timentin)
	Sulbactam	Sultmacilina
Aminoglicozide	*Streptomicine*	Streptomicina Streptomicina pantotenat Dihidrostreptomicina
	Kanamicine (A, B, C)	Kanamicina Amikacina Dibekacina
	Gentamicine	Gentamicina Tobramicina Sisomicina
	Spectinomicina	Spectinomicina (Trobicin)
	Neomicine	Neomicina (A+C) Paromomicina (aminosidina) Framicetina (neomicina B) Micerina Monomicina
	Netilmicina	Netilmicina
Macrolide	*Eritromicine:* a) Orale	Eritromicina etilsuccinat Eritromicina propionilestolat Eritromicina stearat
	b) Injectabilă	Eritromicina lactobionat
	Spiramicina	Spiramicina
	Oleandomicine	Oleandomicina Triacetiloleandomicina (T.A.O.)
	Carbomicina	Carbomicina
	Josamicina	

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XV

1	2	3
Peptolide		Pristinamicina
Polipeptide	*Polimixine*	Polimixina B Colistina (polimixina E)
		Bacitracina Tirotricina
Antibiotice cu structuri variate	*Lincosamide*	Lincomicina Clindamicina
	Rifamicine	Rifampicina Rifamicina S.V.
	—	Novobiocina
	—	Vancomicina
	—	Acidul fusidic
	—	Ristocetina
	—	Cicloserina
	—	Fosfomicina
Cloramfenicoli	De uz oral	Cloramfenicol Cloramfenicol palmitat Thiamfenicol
	De uz parenteral	Cloramfenicol hemisuccinat Na
Tetracicline	De uz oral a) Cu timp de înjumătățire scurt	Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina Demeclociclina
	b) Cu timp de înjumătățire lung	Metaciclina Doxiciclina Minociclina
	De uz parenteral	Rolitetraciclina Doxiciclina
Nitrofurani		Nitrofurantoina Furazolidona Nitrofural (nitrofurazona)
Sulfamide	1. *Sulfamide resorbabile:* a) cu eliminare rapidă (T_{50} = 4—6 ore)	Sulfafurazol (sulfisoxazol) Sulfacetamida

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XV

1	2	3
	b) cu eliminare mijlocie (semiretard) (T_{50} = 10—16 ore)	Sulfafenazol Sulfametoxazol Sulfamoxol Sulfadiazina Sulfamerazina
	c) cu eliminare lentă (retard) (T_{50} = 24—48 ore)	Sulfadimetoxina Sulfametoxidiazina Sulfametoxipiridazina
	d) cu eliminare foarte lentă (ultraretard) (T_{50} = 100—200 ore)	Sulformetoxina (sulfadoxina) Sulfametoxipirazina (sulfalena)
	2. *Sulfamide neresorbabile pe cale digestivă*	Ftalilsulfatiazol Formosulfatiazol Azosulfidina (Salazopyrin)
	3. *Sulfamide de uz local*	Mafenid Sulfatolamida
	4. *Combinații cu sulfamide:* a) Trimetoprim + sulfametoxazol b) Trimetoprim + sulfadimidină c) Pirimetamină + sulformetoxina d) Pirimetamină + sulfalena	Cotrimoxazol (tablete și flacoane injectabile) Fansidar (denumire comercială) Antemal (denumire comercială)
Chinolone		I. Acid nalidixic II. Acid oxolinic Acid pipemidic Acid piromidic Cinoxacina Miloxacina Rosoxacina III. Norfloxacina Enoxacina Pefloxacina Ofloxacina Ciprofloxacina
Antituberculoase		a) *Majore:* Izoniazida Rifampicina Pirazinamida Etambutol Streptomicina

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XV

1	2	3
Antituberculoase		b) *Minore* (de rezervă, a doua linie) Thiocetazona Tiocarlid Protionamida Pirazolina Cicloserina Etionamida
Nitroimidazoli	*Derivați de nitro-imidazol* (activi față de protozoare și anaerobi)	Metronidazol Tinidazol Ornidazol — Oral și injectabil
Antifungice	a) *De uz local* (micoze de suprafață)	Nistatină Trichomicina Pimaricina Tolnaftat
	b) *Sistemice și locale:* — derivați de imidazol — altele	Clotrimazol Miconazol (Daktar) Econazol Ketoconazol (Nizoral) Griseofulvina
	c) *Sistemice:* Poliene Pirimidină	Amfotericina B Flucitozina (Ancotil) (5-fluorocitozina) 2-Hidroxistilbamidina
Antivirale	*Amine triciclice*	Amantadina (Symmetrel, Viregyt) Rimantadina
	Analogi halogenați pirimidinici	Idoxuridina (IDU) Trifluorotimidina
	Analogi nucleozizi purinici	Vidarabina (adenozin-arabinozida; Ara—A)
	Analog nucleosidic purinic aciclic	Acyclovir
	Analog nucleozidic	Ribavirina (Virazol)
	Inhibitori de reverstranscriptază (în SIDA)	Azydothimidina (AZT) (3-azido-derivat de 2-3-dideoxithimidină) Fosfonoformat (Foscamet) Suramina HPA-23 (Antimoniotungstat)
	Thiosemicabazone	Metisazona

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMUL DE ACȚIUNE A SUBSTANȚELOR ANTIMICROBIENE

Acțiune bactericidă și bacteriostatică. Acțiunea antibioticelor asupra germenilor sensibili poate să fie *bactericidă* (lezarea ireversibilă și omorîrea germenilor respectivi) sau *bacteriostatică* (împiedicarea multiplicării germenilor). Eliminarea finală a germenilor, în cazul acțiunii bacteriostatice, este în funcție de mijloacele de apărare a organismului; dacă acestea sînt insuficiente sau dacă antibioticul este oprit prematur, multiplicarea germenilor se reia. Distincția dintre activitatea bactericidă și cea bacteriostatică nu este însă riguroasă. Deseori, diferența dintre aceste moduri de acțiune este mai mult de ordin cantitativ, și nu calitativ, în funcție de gradul de concentrare realizat de antibiotice (de ex., eritromicina este bacteriostatică în doze mici, dar devine bactericidă în doze mari; de asemenea, unele antibiotice bactericide, administrate la limita nivelului lor activ pot acționa bacteriostatic).

Durata menținerii unui nivel terapeutic prezintă o deosebită importanță, mai ales pentru antibioticele bacteriostatice, care au nevoie de o durată mai lungă de administrare. Acțiunea acestora este favorizată și de efectul sinergic al dezvoltării forțelor de apărare specifice ale organismului.

Este important totuși să se mențină, în clinică, diferențierea substanțelor antimicrobiene în *bactericide* (care determină declinul în ordinea decimală a măririi numărului de germeni) și *bacteriostatice* (care constă în oprirea multiplicării în faza de lag sau în cea logaritmică) (tabelul XVI). Unele antibiotice ca polipeptidele (polimixine) au un efect bactericid absolut, acționînd atît în faza de multiplicare, cît și în cea de repaus a bacteriilor, în timp ce altele acționează bactericid numai pe bacteriile în curs de multiplicare.

TABELUL XVI

Clasificarea antibioticelor în bactericide și bacteriostatice

Bactericide	*Bacteriostatice*
Peniciline (G, V)	Cloramfenicol
Peniciline de semisinteză	Tetracicline
Cefalosporine	Spiramicina
Streptomicina	Oleandomicina
Kanamicina	Carbomicina
Neomicina	Novobiocina
Gentamicina	Lincomicina
Paromomicina	Clindamicina
Framicetina	Sulfamide
Colistina	Cicloserina
Polimixina	Viomicina
Pristinamicina	
Rifampicina	
Izoniazida	
Vancomicina	
Bacitracina	
Tirotricina	
Acidul nalidixic și fluorochinolone	
Metronidazol	

Se acordă, în general, preferință antibioticelor bactericide, pentru efectul lor mai rapid „sterilizant" și de prevenire (cel puțin teoretic) a reșutelor. *Antibioticele bactericide sînt îndeosebi indicate în infecțiile acute* (septicemii etc.), *în infecțiile care evoluează cu caracter cronic și recidivant, precum și în infecțiile pe organisme cu imunitate compromisă.* Antibioticele bacteriostatice sînt tot atît de utile în tratamentul infecțiilor acute, ca și în cele cronice, dar ele trebuie administrate un timp mai îndelungat, în doze adecvate, fiind mai ales eficace pe organismele cu o capacitate bună de apărare sau cînd sînt asociate cu alte medicații, care potențează acțiunea lor antimicrobiană.

Mecanismul biochimic de acțiune. Substanțele antimicrobiene posedă

Scanned with OKEN Scanner

mecanisme de acțiune multiple și variate, acestea fiind cunoscute pentru unele și numai bănuite pentru altele. Redăm mai jos cîteva tipuri de mecanisme de acțiune a unora din substanțele antimicrobiene.

1. *Inhibiția sintezei sau a funcției peretelui celular microbian* este mecanismul prin care acționează: *penicilina G, penicilinele semisintetice, cefalosporinele, cicloserina, vancomicina, ristocetina, bacitracina.*

Penicilinele și cefalosporinele acționează ca inhibitori ai sintezei peretelui celular bacterian, blocînd încorporarea acidului acetilmuramic în complexul polipeptidic, compus din polizaharide și polipeptide. Peretele bacterian dispare, rezultînd *sferoplaști,* formațiuni fără membrană (sau numai cu o membrană citoplasmică fragilă).

Acțiunea acestor antibiotice se exercită numai în stadiul de multiplicare activă a germenilor, cînd se formează deci și peretele celular. *Antibioticele de acest tip nu au nici o activitate în faza de repaus a bacteriilor.* De asemenea, ele nu mai acționează asupra formelor „L", care nu au membrană și nici asupra formelor microbiene cu metabolism redus la minimum *(persisters),* forme de rezistență ale unor bacterii față de antibiotice.

2. *Afectarea integrității membranei citoplasmice* (fixarea fosfolipidelor) este mecanismul prin care acționează: *polimixina, colistina, tirotricina, gramicidina, nistatina, amfotericina B.*

Prin acțiunea acestor antibiotice, nucleotizii purinici și pirimidinici ies din celulă, de unde rezultă sistarea diviziunii celulare sau moartea acesteia. Antibioticele antifungice poliene (nistatina, amfotericina B) acționează numai asupra fungilor (și nu asupra bacteriilor), deoarece numai fungii posedă steroli în membrană.

Acțiunea pe membrana citoplasmică se exercită și în perioada de repaus a germenilor, nefiind dependentă de faza de multiplicare.

3. *Inhibiția sintezei proteinelor bacteriene* (fixarea subunităților ribosomice) este mecanismul prin care acționează: *cloramfenicolul, macrolidele* (eritromicina), *pristinamicina, streptomicina, kanamicina, gentamicina, tetraciclinele, lincomicina.*

Activitatea de inhibare a biosintezei proteice a acestor antibiotice este maximă în perioada de multiplicare a germenilor, dar se exercită și în faza de repaus a acestora.

4. *Inhibiția sintezei acizilor nucleici* este mecanismul prin care acționează: *griseofulvina* (inhibitor puternic al sintezei ADN), *rifampicina* și *metronidazolul.* La fel, acționează și *actinomicina* și *milomicina* (depolimerizează ADN), care au însă dezavantajul de a acționa în același timp și asupra celulelor animale. *Pirimidinele halogenate* (idoxuridina) împiedică replicarea virusurilor, care conțin ADN, interferînd cu încorporarea timidinei în ADN viral. Această acțiune este folosită în terapeutică numai pentru aplicarea locală în keratita herpetică.

5. *Inhibiția enzimei giraza* (topoisomeraza), care intervine în replicarea ADN bacterian, printr-o supraspiralare (supercoiling) a dublului lanț de ADN, este modul de acțiune pentru *chinolone* (acid nalidixic și noile chinolone).

6. *Inhibiția creșterii prin intervenția unor metaboliți esențiali analogi* („antagonism competitiv") este mecanismul prin care acționează: *sulfamidele, PAS* și *cotrimoxazolul,* care este asocierea trimetoprim+sulfametoxazol, conținută în același medicament (Biseptol, *Tagremin,* Septrin).

Scanned with OKEN Scanner

Sulfamidele acționează printr-un antagonism competitiv pentru acidul paraaminobenzoic (PABA), metabolit esențial pentru multe microorganisme, fiind un precursor al acidului folic, care servește bacteriei ca o importantă coenzimă. Sulfamidele, care au o structură analogă cu PABA, intră în reacție în locul acestuia, avînd ca rezultat formarea de folați nefuncționali, care împiedică creșterea celulei bacteriene.

În cazul asocierii *trimetoprim* (substanță antibacteriană sintetică)+ *sulfametoxazol*, se acționează asupra producției de acid folic bacterian în două puncte diferite ale formării acestuia, realizînd un dublu blocaj secvențial al metabolismului bacterian și, ca rezultat, o acțiune bactericidă.

FARMACOCINETICA SUBSTANȚELOR ANTIMICROBIENE

Circulația substanțelor antimicrobiene în organism de la resorbție și pînă la eliminare este extrem de importantă de cunoscut, atît pentru efectul terapeutic, aparent prin cantitatea de medicament care ajunge la locul de acțiune și timpul cît rămîne la acest nivel, cît și pentru prevenirea acumulării și a fenomenelor toxice. Fiecare substanță antimicrobiană se comportă diferit și, din această cauză, trebuie cunoscute de către clinician principalele caracteristici farmacocinetice ale fiecărui chimioterapic.

Aceste proprietăți caracteristice privesc:

— *absorbția* de la locul de administrare, care atît ca viteză, cît și ca procente absorbite, diferă după fiecare substanță;

— *difuziunea în organism* (țesuturi și fluide), cuprinzînd transportul, cuplarea cu proteinele serice și repartizarea în diferite compartimente ale organismului (sînge, țesuturi, L.C.R., bilă etc.);

— *metabolizarea substanței în organism* (ficat, rinichi și alte țesuturi);

— *eliminarea* (căi și forme de eliminare).

Măsurarea *concentrației serice* a substanței antimicrobiene permite o estimare indirectă a cantității absorbite, servind ca un ghid orientativ pentru conducerea terapiei antimicrobiene, dar numai un bilanț complet farmacocinetic poate furniza toate datele necesare și precise.

Absorbția digestivă. Aceasta variază, în primul rînd, în funcție de antibiotic, de calitățile lui, de pătrunderea prin membrana tubului digestiv. Astfel, *doxiciclina* se absoarbe în proporție de 90%, în timp ce *tetraciclina* numai 60—70% (deși fac parte din aceeași familie de antibiotice); *amoxicilina* și *pivampicilina* se absorb 80—90%, în timp ce *ampicilina* numai în proporție de 30—40%; *lincomicina* se absoarbe 40%, iar *clindamicina* — 90% etc. Alte antibiotice nu se absorb deloc pe cale digestivă, de ex. aminoglicozidele.

Absorbția intră în conceptul de *biodisponibilitate*, prin care se înțelege durata în timp și proporția în care un medicament ajunge la locul de acțiune în forma activă. Biodisponibilitatea medicamentului depinde de modul de administrare, de calitățile farmacocinetice ale acestuia, de forma galenică, de structura fizică (mărimea particulelor, micronizarea oferind o suprafață mai mare de absorbție) etc. Absorbția mai depinde de factori, care țin de bolnav: starea tubului digestiv, irigarea acestuia, motilitatea intestinală, orarul alimentar, dacă s-a administrat pe nemîncate etc.

Concentrația serică a substanței antimicrobiene este dependentă de

Scanned with OKEN Scanner

numeroşi factori: ritm de administrare, absorbţie, difuziune şi repartiţie în ţesuturi şi în lichidele organismului, eliminare etc. Există variaţii importante după indivizi. Concentraţiile active serice şi în focarul infecţios sînt decisive pentru efectul terapeutic şi determinarea lor intră în testele de laborator necesare pentru ghidarea terapiei antimicrobiene.

Timpul de înjumătăţire (T_{50}) (*„jumătate viaţă biologică“*). Acesta reprezintă durata (în ore), în care concentraţia serică maximă a antibioticului scade la jumătate. Acest timp reprezintă un parametru important în conducerea tratamentului antimicrobian, în funcţie de care se aleg intervalele de administrare a medicamentului, pentru a avea concentraţia optimă eficace şi a împiedica o acumulare toxică a substanţei antimicrobiene. Timpul de înjumătăţire depinde de particularităţile farmacocinetice ale fiecărei substanţe, precum şi de factorii individuali (funcţia hepatică, renală etc.).

Difuziunea tisulară. Este foarte importantă de cunoscut pentru conduita terapeutică, fiind variabilă după antibiotice şi diferite organe, ţesuturi, secreţii şi compartimente ale organismului. Difuzarea tisulară este, de asemenea, deosebită pentru organe şi ţesuturi sănătoase faţă de cele bolnave, modificate de procesul infecţios.

Pătrunderea b u n ă tisulară este favorizată de:

— *dimensiunea mică moleculară* a substanţei antimicrobiene, aşa cum se prezintă: izoniazida, cicloserina şi altele;

— *solubilitatea în lipide* a substanţei antimicrobiene, ceea ce facilitează pătrunderea prin membrane;

— *starea de ionizare* a medicamentului;

— *starea de irigare sanguină* a ţesutului respectiv;

— *gradul de fixare mai redus*, faţă de *proteinele plasmatice*.

Aproape toate antibioticele sînt parţial *legate de proteine*, în proporţii variabile, în funcţie de antibiotic. Partea fixată este biologic inactivă şi nu poate difuza, rămînînd în rezervă în compartimentul plasmatic. *Legătura proteină+antibiotic este reversibilă*, partea legată liberînd continuu antibioticul fixat, în aşa fel încît se stabileşte un echilibru între procentajul de antibiotic cuplat şi cel liber. Sînt antibiotice care prezintă o legare de proteine în proporţie de 90—95%. Pentru o acţiune mai bună şi mai rapidă se preferă însă antibioticul cu o proporţie de cuplare mai redusă. Cel mai puţin (0—25%) se fixează: cefalosporinele, ampicilina, aminoglicozidele, polimixina, colistina, izoniazida, cicloserina. Se fixează în proporţie medie (30—75%); tetraciclinele, penicilina G, meticilina, lincomicina, macrolidele, rifampicina, cloramfenicolul. Cel mai mult (peste 80%) se fixează: oxacilina, novobiocina, fucidina, acidul nalidixic, sulfamidele retard. Procentajul foarte ridicat de cuplare de proteine creşte riscul de alergie prin antibioticul respectiv.

Difuziunea în ţesuturi este mai bună pentru: peniciline, cefalosporine, eritromicină, tetracicline, cloramfenicol, rifampicină, lincomicină, sulfamide şi fluorochinolone. Este mai redusă pentru: aminoglicozide, polimixine, nitrofurani, acid nalidixic.

Difuziunea şi concentraţia în bilă sînt foarte bune pentru: ampicilină, tetracicline, rifampicină, lincomicină, eritromicină; este bună pentru: penicilină, oxacilină, carbenicilină, cefalosporină, fluorochinolone, streptomicină. Este însă redusă pentru: aminoglicozide (gentamicină etc.), polimixine, cloramfenicol. Este nulă pentru nitrofurani şi acid nalidixic.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVII

Difuziunea antibioticelor și a chimioterapicelor în L.C.R. (meninge inflamat), în procente față de nivelul sanguin

Substanța antimicrobiană	*Proporția concentrației în L.C.R. față de cea sanguină (%)*	*Administrare*	
		Generală	*Intrarahidiană*
Pătrundere bună			
Sulfadiazina	40—80	+	Interzisă
Cotrimoxazol	35—80	+	Interzisă
Cloramfenicol	30—50	+	Inutilă
Metronidazol	40—100	+	Interzisă
Flucitozina	70	+	Nu
Izoniazida		+	Nu
Cefalosporine generația III*	20—25	+	Nu
Pătrundere medie			
Penicilină G	10—20	+	Rar necesară
Ampicilina	10—25	+	Idem
Carbenicilina	10—20	+	Idem
Tetraciclina	15—30	+	Interzisă
Lincomicina	10—20	+	Nu
Colistina	25	+	Uneori necesară
Rifampicina	10—20	+	Nu
Streptomicina	10	+	Rar necesară
Pătrundere redusă, sub 10% ori foarte redusă (urme)			
Oxacilina	Urme	+	Da
Meticilina	Sub 10	+	Da
Gentamicina	5	+	Da
Kanamicina	Sub 10	+	Da
Cefalosporine: generația I și II	Urme	+	Nu
Eritromicina	Sub 10	+	Nu
Polimixina B	Urme	+	Da
Amfotericina B	Urme	+	Da

* Indeosebi: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, moxalactam (latamoxef).

Difuziunea în lichidul cefalorahidian și în sistemul nervos central depinde de gradul de cuplare pe proteinele plasmatice (numai porțiunea liberă difuzează), de gradul de ionizare și de liposolubilitatea substanței microbiene. Cunoașterea pătrunderii substanțelor antimicrobiene în L.C.R. este foarte importantă pentru alegerea acestora în terapia infecțiilor meningiene și ale S.N.C.[7]. În tabelul XVII, se redă procentajul pătrunderii în L.C.R. pentru diferite antibiotice și chimioterapice, față de nivelurile serice (după mai mulți autori).

Metabolismul substanțelor antimicrobiene în organism. Aproape toate substanțele antimicrobiene suferă biotransformări în timpul traversării lor prin organism, la nivelul ficatului (rol preponderent), al rinichiului și în plasmă. Ele sînt transformate și degradate în *metaboliți inactivi* (în majoritatea cazurilor) sau în *metaboliți activi* (mai rar, de ex.: etionamida, rifampicina, cefalotina), devenind mai filtrabile prin rinichi. *Mecanismele de inactivare* sînt variate, cel mai cunoscut fiind acela de glicuronoconjugare, pentru cloramfenicol și unele sulfamide.

Metabolismul substanțelor antimicrobiene variază în funcție de diferiți factori: genetici (lipsa unor en-

Scanned with OKEN Scanner

zime), vîrsta (nou-născut), starea de nutriție, sarcina, calea de administrare. Astfel, imaturitatea metabolică a nou-născutului explică incapacitatea de a conjuga cloramfenicolul, cu apariția sindromului cenușiu la sugari, precum și insuficiența de glicuronoconjugare a sulfamidelor. Unele antibiotice (în special cele cu T_{50} cu durata mare, eliminare lentă), ca rifampicina și griseofulvina, acționează ca indicatoare enzimatice (cu efecte favorabile sau nefavorabile, survenirea de interacțiuni medicamentoase).

Excreția. Antibioticele și chimioterapicele se elimină prin *rinichi* (filtrare glomerulară sau excreție tubulară); prin *bilă* și prin *scaun* (rifampicina, macrolide, acid fusidic, tetraciclină, ampicilină, novobiocină), unele din acestea suferind o nouă resorbție din intestin (ciclu enterohepatic). Eliminarea se mai face și prin *lapte* și *salivă* (prin aceasta din urmă importantă pentru spiramicină și rifampicină). Eliminarea unor substanțe antimicrobiene se face sub formă activă, în timp ce a altora sub formă inactivă. De ex., cloramfenicolul se elimină prin bilă și urină sub formă inactivă. Aminoglicozidele se caracterizează prin acumulare și persistență îndelungată (4 săptămîni) în corticala rinichiului (important pentru toxicitate)[11,45].

Unele substanțe, ca *probenecidul*, cresc acumularea de penicilină G și de cefalosporine în organism, acționînd pe secreția tubulară renală.

In concluzie, datele de farmacocinetică trebuie cunoscute pentru fiecare antibiotic, pentru a obține o terapie antimicrobiană eficace[4].

REZISTENȚA MICROBIANĂ LA ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

Definiție. Prin rezistența microbiană la antibiotice sau la chimioterapice, se înțelege calitatea unui germen de a se multiplica în prezența substanței antimicrobiene, în condițiile obținerii unei concentrații nepericuloase pentru organism, cu acea substanță. Această rezistență poate fi *absolută* (rezistență naturală, de specie) sau *relativă* (în funcție de obținerea sau neobținerea unei concentrații minime inhibitorii și de anumite condiții la nivelul procesului infecțios, ca pH-ul și altele).

Se deosebesc 2 forme principale de rezistență: *naturală* și *dobîndită (cîștigată)*.

Rezistența naturală. Prezentă în mod *spontan* și *constant* la o specie microbiană, rezistența naturală are *caracter genetic*. Exemple: rezistență la penicilină a unor bacili gramnegativi, ca Esch. coli și Ps. aeruginosa sau a micoplasmelor.

Rezistența dobîndită. Se dezvoltă în mod *secundar*, pentru anumite variante microbiene din cadrul unei specii, de obicei sensibilă la antibiotice, fie prin *mutații* și selectarea acestor mutante rezistente, fie prin *transferul factorului de rezistență*, prezent la unele bacterii („rezistența infecțioasă").

Ca *moment de apariție*, față de tratamentul antimicrobian, rezistența poate fi: *primară* (inițială, de la începutul tratamentului) sau *secundară* (apărută pe parcursul tratamentului).

Rezistența poate fi *încrucișată*, în sensul că unele tulpini microbiene au capacitatea de a fi rezistente și față de unele antibiotice, înrudite chimic cu antibioticul față de care s-a înregistrat o rezistență. Exemple: polimixina B și colistina; kanamicina și streptomicina; eritromicina și oleandomicina.

Ca *origină*, rezistența poate fi *genetică* (cromozomială și extracromozomială) și *non-genetică* (prin mecanisme biochimice).

Scanned with OKEN Scanner

Rezistența genetică cromozomială (urmate de selecție) se realizează prin mutații și translocări. Mutantele apar spontan în orice populație microbiană. Rezistența se transmite vertical la descendenții bacterieni, fiind un fenomen genotipic. Poate fi: spontană (fără contact prealabil cu antibiotice) sau indusă prin agenți mutageni. Printr-o antibioticoterapie incorect condusă, mutantele rezistente se selectează și se răspîndesc (presiunea de selecție). Această formă de rezistență reprezintă aprox. 10% din rezistența dobîndită în practică.

Rata de apariție a mutației variază pentru fiecare bacterie și antibiotic. În infecția cu *M. tuberculosis*, la care rezistența apare numai prin mutații, rata mutației este de $1/10^5$, pentru izoniazidă, și de $1/10^9$ sau mai mică, pentru streptomicină[20]. Prezența de mutanți cu rezistență, într-o populație bacteriană de *M. tuberculosis*, se asociază cu insuccese terapeutice, ceea ce justifică asocierea de antituberculoase în terapia acestei infecții.

Ca *ritm de instalare* se disting (fig. 15 și fig. 16):

— *Tipul rapid de dezvoltare a rezistenței* apare într-o singură treaptă

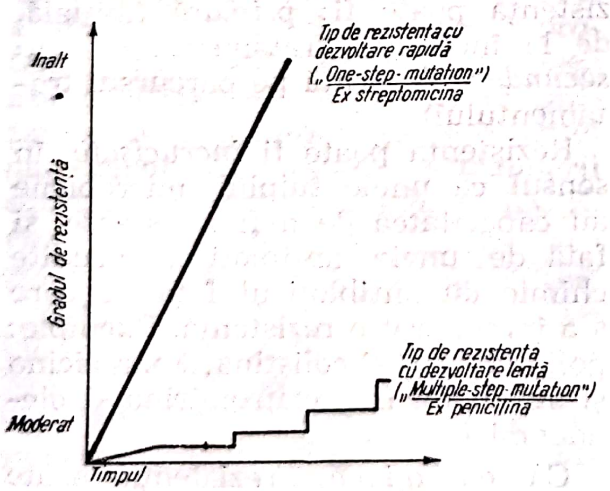


Fig. 15 — Prezentarea schematică a celor două tipuri de dezvoltare a rezistenței la antibiotice.

Antibiotic	Dezvoltarea rezistenței	
	Rapid	Lent
Streptomicină	→	
Eritromicină	→	
Oleandomicină	→	
Lincomicină	→	
Novobiocină	→	
Rifamicină	→	
Acid nalidixic	→	
Penicilină		→
Bacitracină		→
Cefalotină		→
Cloramfenicol		→
Cicloserină		→
Polimixină		→
Colimicină		→
Pristinamicină		→
Tetraciclină		→
Viomicină		→
Neomicină		→
Kanamicină		→
Paromomicină		→

Fig. 16 — Exemple de antibiotice după tipul de dezvoltare a rezistenței la antibiotice.

(*one step*), după cîteva generații bacteriene sau uneori *in vitro* de la prima subcultură. Această rezistență, denumită de „tip streptomicinic", apare în afară de streptomicină și pentru următoarele antibiotice: rifampicină, lincomicină, clindamicină, novobiocină, acidul nalidixic, kanamicină și altele.

— *Tipul lent de dezvoltare a rezistenței* apare în mai multe trepte (*multi step*), fiind denumită și de „tip penicilinic". Apare progresiv după multe generații bacteriene, de obicei, prin selectarea mutantelor rezistente la concentrații insuficient de active de antibiotic. Este caracteristic pentru: peniciline, cefalosporine, polimixine, sulfamide, cotrimoxazol etc.

— Se descrie și o *rezistență de tip intermediar*, avînd ca tip eritromicina.

Rezistența genetică extracromozomială (denumită și „transmisibilă" sau infecțioasă) apare ca rezultat al transferului de material genetic, pur-

Scanned with OKEN Scanner

tător al rezistenței microbiene, denumit *factorul de transfer al rezistenței,* de la bacteriile rezistente la alte bacterii, aparținînd aceleiași specii sau chiar la bacterii aparținînd altor specii.

Factorul de rezistență se află în *plasmide* și în *transpozoni* (material genetic extracromozomial).

Plasmidele, conținînd factorul de rezistență, sînt molecule de ADN, dublu catenar, separate de cromozomul bacterian. Ele se pot înmulți autonom *(repliconi)* și se pot transfera de la o bacterie la alta prin procesul de recombinare bacteriană (prin conjugare). Plasmidele de rezistență sînt prezente la aproape toate speciile bacteriene*.

Transpozonii sînt tot un material extracromozomial, unități genetice care se pot deplasa de la o plasmidă la alta, fără a se putea înmulți autonom. Aceste unități genetice transferă rezistența între plasmidele aceleiași celule bacteriene.

Transferul acestui material genetic extracromozomial, purtător al genelor de rezistență (față de unul sau mai multe antibiotice), se face prin unul din următoarele *mecanisme*:

— *conjugare* (punți între celule: pili sexuali); de ex., shigelle, rezistente la mai multe antibiotice, se pot conjuga cu E. coli susceptibile;

— *transducție,* realizată prin intermediul unui bacteriofag; de ex., plasmida purtînd gena pentru betalactamază a stafilococului;

— *transformare*, constînd din transferul direct de ADN de la bacteria rezistentă, lizată, la o alta sensibilă.

Tipul de rezistență extracromozomială (descoperit în 1959 de Watanabe)[66], reprezintă un fenomen de mare importanță în biologie, fiind pus în evidență la variate enterobacteriacee (shigelle, salmonele, colibacili), precum și la stafilococi. Rezistența prin transfer apare frecvent la populația bacteriană din intestinul uman, precum și în infecțiile biliare și ale căilor urinare. Deseori, este o multirezistență, aceasta apărînd față de mai multe antibiotice. Apariția multirezistenței transmisibile este favorizată de spitalizare și de abuzul de antibiotice, fiind frecventă în practică. Se apreciază că formează 80—90% din rezistența dobîndită.

Rezistența plasmidică se transmite atît *orizontal,* interbacterian (rezistența „infecțioasă"), cît și *vertical,* la bacteriile descendente (genetic).

Mecanismele biochimice ale rezistenței la antibiotice:

1. *Inactivarea enzimatică a antibioticelor* (prin exoenzime), se realizează prin variate enzime:

a) *Betalactamazele* acționează în cazul antibioticelor betalactamice (peniciline, cefalosporine), prin desfacerea inelului betalactamic al acestora.

Betalactamazele *mediate cromozomial* sînt de 3 feluri:

— cu substrat major, de ex. betalactamaza stafilococilor rezistenți la peniciline;

— cu substrat minor (betalactamaze frecvente la bacilii gramnegativi rezistenți la cefalosporine);

— cu spectru larg.

Betalactamazele *mediate de plasmide* sînt prezente numai la bacilii gramnegativi.

b) *Enzime de modificare a aminoglicozidelor* (fosfotransferaze, acetiltransferaze etc.).

c) *Enzime de inactivare a cloramfenicolului.*

2. *Alte mecanisme:* modificarea permeabilității învelișului bacterian (alterări structurale).

* Excepție (antibiotice față de care nu s-a decelat rezistența plasmidică) fac: novobiocina, furanii, colistina, polimixina B, rifampicina, chinolone, vancomicina.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Alterări ale mediului intracelular*, asupra căruia acționează antibioticul (la nivelul ribozomilor, al proteinelor, producerea crescută a metabolitului care este în competiție).

Importanța clinică. Fenomenul de rezistență a devenit evident, paralel cu introducerea variatelor chimioterapice și antibiotice și a luat o amploare considerabilă în ultimele decenii. Un exemplu este rezistența stafilococilor la penicilina G, care a crescut de la cîteva procente în 1978, la peste 90% (din tulpinile de stafilococ) în prezent (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Emergența de bacterii rezistente la substanțe antimicrobiene (C. Kunin, 1985)[38]

Microorganism	*Antibiotic*	*Frecvență*
Grampozitivi		
Staphylococcus aureus	Penicilina G	80—90%
	Meticilina (T)	Epidemic
Staphylococcus epidermidis	Gentamicina	Variabil
	Penicilina G	Redusă
Pneumococ	Tetraciclina	10—20%
Streptococi grup A	Tetraciclina	10—20%
Gramnegativi		
Neisseria gonorhoeae	Ampicilina	Variabil
N. meningitidis	Spectinomicina	
H. influenzae	Sulfamide	Mare
Salmonella typhi	Ampicilina	5—22%
Enterobacteriacee	Cloramfenicol	Variabilă
Pseudomonas	Toate substanțele antimicrobiene	În creștere
Anaerobi		

Un factor important, care a pus în evidență rezistența naturală și cea dobîndită, constă din intensificarea procesului denumit *presiunea de selecție*. Prin utilizarea tot mai frecventă a antibioticelor, se elimină tulpinile sensibile și se favorizează răspîndirea mutantelor rezistente, precum și a transferului factorului de rezistență prin plasmide (rezistența „transmisibilă" sau „contagioasă"). Selecția devine astfel un mecanism prin care antibioticul își autoanulează activitatea antimicrobiană. Sau cu alte cuvinte: „modelul de rezistență a germenilor într-un spital sau în orice mediu înconjurător este clișeul negativ al uzului de antibiotice în acel mediu" (Ericsson).

Selecția este favorizată de utilizarea dozelor minimale de antibiotic, care duce la selectarea mutanților, precum și a plasmidelor purtătoare a factorului de rezistență (inclusiv a celor cu nivelul cel mai jos de rezistență).

O contribuție importantă la apariția și răspîndirea tulpinilor rezistente revine folosirii antibioticelor la animale (ca factor de creștere, profilaxie sau terapeutică), prin care tulpinile rezistente de la animale se răspîndesc la om.

Prevenirea rezistenței microbiene la antibiotice se urmărește prin mai multe măsuri, astfel:

— prescriere rațională;

Scanned with OKEN Scanner

— evitarea profilaxiei „de masă" și de rutină;
— folosirea unui dozaj optim, bactericid, cu evitarea subdozajului, care favorizează selectarea mutantelor rezistente;
— prudență în folosirea antibioticelor cu rezistență de tip rapid;
— evitarea tratamentelor prelungite în mod nejustificat;
— izolarea bolnavilor cu germeni rezistenți la antibiotice;
— interdicția folosirii în zootehnie și în industria alimentară a antibioticelor de uz curent uman;
— descoperirea de antibiotice noi;
— eliminarea factorilor genetici responsabili de rezistență.

METODE DE LABORATOR PENTRU CONDUCEREA TERAPIEI ANTIMICROBIENE

Succesul terapiei antimicrobiene depinde, în mare măsură, de utilizarea unor teste de laborator, pentru ghidarea acestei terapii. Aceste teste sînt următoarele:
— *Izolarea și identificarea agentului patogen* (cel mai important!).
— *Testarea sensibilității la antibiotice a agentului patogen izolat* (antibiogramă).
— *Determinarea activității inhibitorii și bactericide a serului recoltat de la bolnav, în cursul terapiei antimicrobiene, față de agentul patogen izolat.*
— *Determinarea nivelului de antibiotice în serul bolnavului.*

Nu totdeauna sînt necesare aceste teste. Astfel, în terapia unui erizipel, determinat de streptococi betahemolitici, sensibil constant la penicilină, nu este indispensabilă izolarea germenului și, cu atît mai mult, nici celelalte teste. În terapia scarlatinei, nu este nevoie de antibiogramă, ca și în terapia leptospirozei sau a febrei recurente, ai căror agenți sînt constant sensibili la peniciline și, respectiv, tetracicline.

În schimb, terapia unei septicemii sau a unei endocardite sau a unei pneumonii determinate de enterococi, de enterobacteriacee sau de alți germeni, necesită utilizarea tuturor testelor citate. Cu aceste teste simple, se poate conduce în mod corect și eficace o terapie antimicrobiană.

„În tratamentul infecțiilor nu este totdeauna necesar de a recurge la ajutorul unui laborator sofisticat, pentru a obține rezultate satisfăcătoare" (Hermans)[29].

TESTAREA SENSIBILITĂȚII LA ANTIBIOTICE IN VITRO (ANTIBIOGRAMA)

Cunoașterea sensibilității la antibiotice a germenilor patogeni constituie una din regulile de bază ale antibioticoterapiei și, în acest sens, testarea acestei sensibilități, efectuată prin diferite metode — *antibiograma* — interesează în mod deosebit pe clinician. Antibiograma interesează, de asemenea, dar din alte puncte de vedere, pe specialistul de laborator, pe cercetătorul „fundamentalist", pe epidemiolog și pe producătorii de antibiotice. Astfel, pentru clinician este important ca seturile de antibiotice utilizate pentru efectuarea antibiogramei să difere în funcție de proveniența izolării germenilor respectivi, care pot fi grupați, de exemplu, astfel:
— germeni izolați din sînge, din L.C.R. sau din diferite țesuturi;
— germeni izolați din tubul digestiv;
— germeni izolați din urină;

Pentru fiecare din acest grup de germeni, de proveniențe variate, contează în alegerea antibioticului, pe lîngă severitatea clinică, *quo ad vitam* și *quo ad sanationem*, a infecției respective, și farmacocinetica antibioticelor respective: modul cum acestea se resorb, cum se distribuie

Scanned with OKEN Scanner

în țesuturi (concentrație, niveluri) și cum se elimină, ceea ce este foarte important de știut pentru succesul terapeutic. De aceea, clinicianul dorește să aibă la dispoziție rezultatele testării prin antibiogramă, la un anumit grup de antibiotice, dintre care să aleagă pe cel mai indicat de utilizat pentru tipul de infecție respectiv (sistemică, digestivă, urinară, locală, tegumentară), deoarece pentru fiecare din acestea, concentrațiile care se obțin, la locul infecției, sînt diferite și totodată decisive pentru vindecare.

Clinicianul este, apoi, tot atît de interesat să aibă aceste *rezultate cît mai rapid* și *pentru fiecare caz în parte*, prin metodele cele mai simple și mai economice, dar totodată corecte.

Cercetătorul de laborator nu este atît de interesat de sursa infecției și nici de aspectul individual al problemei, el avînd tendința de a aduna cît mai multe tulpini de germeni și de a le studia odată pe toate, din punctul de vedere al sensibilității la antibiotice, sau de a face cercetări laborioase de tip fundamental, cu tehnicile cele mai complicate.

Epidemiologul este interesat cu privire la antibiogramă de cercetări în masă, pe colectivitate, pentru urmărirea unei filiațiuni epidemiologice, sau pentru studii asupra modului cum evoluează, în decursul anilor, sensibilitatea la antibiotice a unor germeni.

Clinicianul este însă totdeauna presat, pentru salvarea vieții bolnavului sau pentru o vindecare cît mai rapidă, în așa fel încît pentru el contează nu zile, ci chiar ore în problema atît de anxioasă și de decisivă a alegerii celui mai indicat antibiotic pentru infecția respectivă. El trebuie să facă acest lucru pentru fiecare bolnav, în parte, cu localizări și probleme individuale, atît de variate.

Metode pentru determinarea activității antimicrobiene:

1. *Metoda difuziunii cu discuri* (Kirby-Bauer) a fost standardizată în 1966 de experți ai O.M.S. și este folosită în cele mai multe țări pentru testarea susceptibilității la antibiotice *in vitro* a microbilor (antibiograma). Se folosesc discuri de hîrtie, conținînd cantități precizate de antibiotic, care sînt plasate în plăci cu agar Mueller-Hinton, însămînțat cu un inocul bacterian standardizat. Zonele de inhibiție a creșterii bacteriene se dezvoltă, după incubația necesară, în jurul discurilor cu antibioticele la care germenul este sensibil. Rezultatele măsurate în *diametre ale zonelor de inhibiție* se exprimă într-una din următoarele categorii de sensibilitate: *sensibil, intermediar* și *rezistent,* în funcție de mărimea zonelor de inhibiție și de un tabel, care corelează mărimea zonelor cu datele obținute prin studii anterioare, privind concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.) și cu alți factori, relatați în tabelele de referință. Metoda difuziunii cu discuri este simplă și rămîne cea mai utilizată în practica curentă. Tehnica se controlează cu tulpini de referință.

Dezavantaje. Metoda difuzimetrică nu redă C.M.I. și C.M.B. (concentrația minimă inhibitorie și respectiv, cea bactericidă). Rezultatele pot diferi în funcție de: grosimea stratului de geloză, calitatea mediului, mărimea variabilă a inoculului, variații în pH-ul mediului, degradarea treptată a discurilor cu antibiotic, citirea incorectă a rezultatelor, la care se adaugă și „fixismul" seturilor cu discuri îmbibate cu antibiotic, eliminînd testarea la alte antibiotice utile.

2. *Metoda diluției în bulion* folosește diluții binare de antibiotic, într-un mediu lichid, inoculate cu germenul de studiat; se obține ast-

Scanned with OKEN Scanner

fel determinarea următoarelor date importante:

— *Concentrația minimă inhibitorie* (C.M.I.)=concentrația cea mai mică de antibiotic sau de chimioterapic (exprimată în micrograme), care mai exercită o acțiune *bacteriostatică* asupra germenului testat.

— *Concentrația minimă bactericidă* (C.M.B.)=concentrația cea mai mică de antibiotic sau de chimioterapic, care mai exercită o acțiune *bactericidă* asupra germenului testat.

Determinarea concentrațiilor active de antibiotic (C.M.I. și C.M.B.) prezintă o extremă importanță pentru obținerea unei acțiuni eficace antimicrobiene. Este preferabil să se realizeze în serul bolnavului o concentrație de antibiotic (sau chimioterapic), care să depășească de peste 8 ori atît C.M.I. cît și C.M.B. germenului izolat de la bolnav. Pentru tratamentul infecțiilor severe (endocardite, meningite, septicemii), se preferă obținerea unor concentrații bactericide înalte, ca și la bolnavii cu imunodeficiențe (congenitale sau iatrogene), situații în care această metodă devine indispensabilă.

Dezavantaje. Metoda este consumatoare de timp, scumpă și nu permite determinarea mutantelor rezistente (sesizabile prin metoda difuzimetrică cu discuri).

3. *Metoda diluțiilor în agar* folosește plăci cu agar, conținînd diluții variate de diferite antibiotice, pe care pot fi însămînțați multipli germeni. Metoda permite determinarea C.M.I. (nu însă și C.M.B.), furnizează rezultate reproductibile și comparabile cu un germen de referință și permite detectarea mutantelor rezistente sau a bacteriilor contaminante.

Reguli de utilizare și interpretare:

— *Antibiograma nu este necesară* în tratamentul tuturor infecțiilor, de ex. în bolile în care agenții cauzali au rămas constant sensibili la anumite antibiotice (erizipel, scarlatină, sifilis, leptospiroze, rickettsioze etc.).

— *Antibiograma devine esențială și obligatorie,* în cazul infecțiilor cu germeni, a căror sensibilitate este cunoscut că variază după zone și ani, cum sînt: stafilococii, enterococii, enterobacteriaceele, bacilii piocianici etc.

— Datele obținute *in vitro,* prin antibiogramă, nu sînt superpozabile, decît în parte, cu activitatea antimicrobiană care se obține *in vivo,* care depinde de date și situații mult mai complexe: căile posibile de administrare la fiecare bolnav (în funcție de toleranță), biodisponibilitatea variată a produsului utilizat, condițiile de farmacocinetică în organism, realizate prin absorbție (care poate varia, după individ), difuziunea variată în diversele țesuturi, posibilitatea de concentrație a antibioticului la locul maximal al infecției, eliminarea rapidă sau lentă a acestuia, interferențe posibile, pH-ul local, asocierea de alți germeni, starea de nutriție și de rezistență a organismului, forma clinică a infecției etc.

Pentru aceste motive, corelarea între rezultatele obținute *in vitro* și acelea care se speră a se obține *in vivo* trebuie făcută cu mult spirit și discernămînt[5]. Rezultatul furnizat de antibiogramă nu trebuie acceptat în mod mecanic, ci interpretat în contextul datelor de mai sus și în situația clinică dată a fiecărui bolnav. *„Antibiograma nu este un ordin de prescriere a antibioticelor, ci numai un rezultat de laborator, util pentru orientarea tratamentului“* (Lang)[40].

Studiul corelațiilor dintre datele oferite de antibiogramă și rezultatul clinic, obținut în diferite infecții, arată că, deși pot exista discordanțe între acestea, un tratament concordant cu antibiograma a condus la 91,3% efecte favorabile, în timp ce un tra-

Scanned with OKEN Scanner

tament discordant cu antibiograma a condus la 30% efecte favorabile[21].

Seturi de antibiotice pentru antibiogramă (*difuzimetrică*):

A. Pentru *germenii izolați din sînge, din L.C.R.* sau *din țesuturi* (infecții sistemice sau de organe), se recomandă a se folosi testarea la următoarele antibiotice:

1. Pentru *cocii grampozitivi:* penicilină G, oxacilină, eritromicină, rifampicină, lincomicină, cefalosporină, cotrimoxazol, cloramfenicol.

2. Pentru *bacilii gramnegativi:* ampicilină, cefalosporină, tetraciclină, streptomicină, kanamicină, gentamicină, colistină, tobramicină, cotrimoxazol, cloramfenicol.

3. Pentru *anaerobi:* penicilină G, eritromicină, tetraciclină, cloramfenicol, clindamicină sau lincomicină, metronidazol.

B. Pentru *germenii izolați din infecții urinare:* nitrofurantoină, acid nalidixic (sau alte chinolone), sulfonamidă, cotrimoxazol, carbenicilină, cefalosporină, ampicilină, colistină, gentamicină.

C. Pentru *germenii izolați din infecții digestive:* tetraciclină, cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol, colistină, furazolidonă, neomicină.

D. *Alți germeni. Enterococii, listeria* și alți germeni (mai puțin obișnuiți) se testează la variate antibiotice. Bacilul *piocianic* se testează la: carbenicilină, gentamicină, tobramicină, sisomicină, amikacină, colistină, cefalosporine din generația a III-a.

DETERMINAREA PUTERII BACTERICIDE A SERULUI

Testul bactericid al serului (activitatea bactericidă a serului, nivelul de eficiență bactericidă) măsoară capacitatea diluțiilor seriale ale serului unui bolnav, tratat cu un antibiotic sau cu mai multe antibiotice, de a steriliza un inocul cu germenul lui infectant (determinarea diluției celei mai înalte de ser care este bactericidă). Acest test, introdus în 1947 de Schlichter[59], prezintă o mare importanță practică pentru conducerea tratamentului antibacterian, mai ales în septicemii și în endocardite.

Testul se efectuează cu ser sanguin de la bolnavul tratat, recoltat în momentul considerat maximal al activității antibacteriene („vîrful" acestei activități) și în momentul considerat minimal. În mod uzual, eșantioanele de ser pentru „vîrful" antimicrobian se recoltează după 1/4 oră de la administrarea antibioticului pe cale intravenoasă (sau la 1 oră după administrarea pe cale intramusculară sau orală), iar eșantioanele de ser pentru nivelul minimal imediat înainte de administrarea unei noi doze de antibiotic. Serul, în diluții binare (1/2, 1/4, 1/8 etc.) este pus în contact cu un inocul standard al germenului izolat de la bolnav și incubat 18—24 ore la 35°. Diluția cea mai mare, care — în mod vizibil — inhibă creșterea microbiană, este denumită *activitatea bacteriostatică a serului,* iar diluția cea mai mare (stabilită prin subculturi), care omoară cel puțin 99,9% din inoculul inițial este definită ca *activitatea bactericidă a serului.*

Pentru a fi considerat eficient, titrul constant al diluției bactericide trebuie să fie de cel puțin 1/8 (atunci cînd recoltarea s-a făcut la 1 oră după administrarea antibioticului). În endocardite cu bacili gramnegativi, unii autori consideră că un titru de 1/4 poate fi eficace[16]. Prin determinări repetate, se poate ajusta doza de antibiotic necesară zilnic. Menținerea unui titru eficace, fără un răspuns clinic, sugerează un focar infecțios nesterilizabil sau colecție pu-

Scanned with OKEN Scanner

rulentă sau o ineficacitate a capacității de apărare a bolnavului (fagocitoză, complement). Un titru sub 1/8 necesită creșterea dozelor de antibiotic, în timp ce titruri prea înalte sînt inutile și periculoase în cazul unui antibiotic toxic (aminoglicozid), necesitînd reducerea dozajului.

În endocardita bacteriană, sînt necesare titruri minime bactericide de 1/8—1/16, iar în cea cu piocianic de minimum 1/16.

Nu toți autorii admit că există o corelație posibilă între activitatea bactericidă a serului și rezultatul clinic. În septicemii, la neoplazici sau la bolnavi cu granulocitopenii, numai un titru de 1/16 poate fi corelat cu un răspuns clinic favorabil.

Rezultatele pot fi influențate de lipsa de standardizare a acestui test, în funcție de următorii factori: momentul recoltării serului, în funcție de administrarea antibioticului, mărimea inoculului, lipsa unui mediu standardizat, interacțiunea dintre complementul seric și antibiotic, pH-ul.

Cu toate acestea, *determinarea puterii bactericide a serului reprezintă un foarte bun ghid în evaluarea tratamentului antimicrobian în septicemii și endocardite*, de care nu ne putem dispensa[39]. Puterea bactericidă a serului se poate determina și în cazurile de *asocieri de antibiotice*, obținînd în acest caz și informații asupra faptului dacă asocierea este utilă (sinergică, aditivă) sau inutilă (antagonică).

DETERMINAREA NIVELULUI DE ANTIBIOTIC ÎN SER

Determinarea concentrației serice a substanțelor antimicrobiene poate fi necesară adesea, pentru a se aprecia dacă dozajul este adecvat, dar mai ales pentru prevenirea realizării de niveluri toxice (pentru perechea a 8-a de nervi cranieni, pentru rinichi). Aceste determinări sînt necesare, mai ales în cazul acelor antibiotice, a căror margine între nivelul terapeutic și nivelul toxic este foarte aproape, cum sînt aminoglicozidele (gentamicina etc.). Riscul devine și mai mare, în caz de insuficiență renală sau la cei cu hemodializă. De asemenea, tratamentul cu doze foarte mari de penicilină poate conduce la realizarea de niveluri cu efect neurotoxic. În aceste cazuri, se urmăresc nivelurile serice, prin dozări repetate (uneori o adevărată „monitorizare" a tratamentului antimicrobian, în infecțiile grave, cum sînt septicemiile)[64].

Determinarea nivelului seric al substanței antimicrobiene este mai puțin orientativă pentru conducerea terapiei, fiind mai utilă pentru controlul dozelor toxice. *Aceste determinări se fac,* evident, *numai dacă este administrat un singur antibiotic.* Funcția renală se cercetează prin determinarea creatininei în sînge la 2—3 zile, creșterea creatininemiei obligînd la reducerea dozelor.

Concentrațiile serice pot fi corelate cu C.M.I. și C.M.B., pentru a se aprecia eficacitatea terapiei, mai ales în cazul infecțiilor cu germeni puțin sensibili (piocianic) și în endocardite.

Efectuarea acestor teste nu necesită o dotare materială specială, putînd fi executate de orice laborator normal dotat.

PREZENTAREA PRNCIPALELOR ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE AFLATE ÎN UZ

ANTIBIOTICE BETALACTAMICE

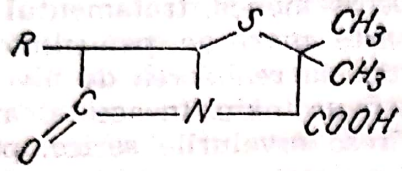
Betalactaminele s-au dovedit cea mai prolifică familie de antibiotice (80 produse în uz). Toate aceste antibiotice au comun *nucleul betalacta-*

Scanned with OKEN Scanner

mic (fig. 17) și se grupează în următoarele clase:

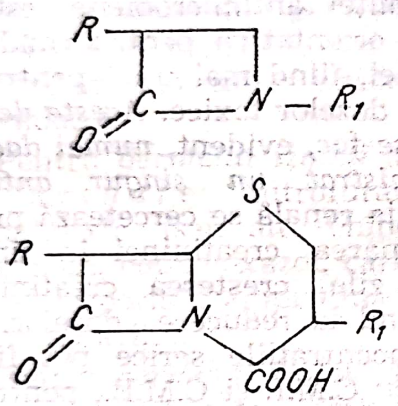
a) *Peniciline* (pename)
b) *Cefalosporine* (cefeme)
c) *Carbapeneme*
d) *Monobactame* (betalactamice monociclice).

Structura lor chimică (schematic) este arătată în *fig. 17.*



Cefeme (Cefalosporine)

Monobactame



BETA-LACTAMINE

Pename (Peniciline)

Carbapeneme (Thienamycine)

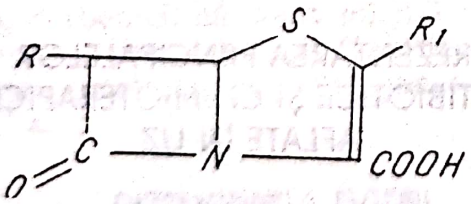


Fig. 17. — Structura antibioticelor betalactamice.

Sub denumirea de *clavame* (*oxapename*), se cuprind *inhibitorii de betalactamaze* (*acidul clavulanic* și *sulbactam*), care în asociere cu peniciline sau cu cefalosporine, le conferă acestora rezistență la betalactamaze, lărgind și potențînd spectrul antibacterian al respectivelor antibiotice.

Toate antibioticele betalactamice *acționează asupra peretelui celular bacterian,* ducînd la lizarea acestuia și ulterior a bacteriei. Uneori, pot rezulta filamente neviabile și formațiuni rotunde.

Principala apărare a bacteriilor față de aceste antibiotice constă în producerea de *betalactamaze,* care deschid lanțul betalactamic și anulează activitatea antibacteriană a antibioticului. Penicilinele sînt mai sensibile la aceste betalactamaze decît cefalosporinele.

PENICILINE

Penicilinele cuprind atît pe cele *naturale* (de biosinteză), cît și pe cele de *semisinteză;* ele își mențin o poziție importantă în terapeutica antibacteriană (25—30% din consumul de antibiotice). Un fapt remarcabil este acela că penicilina G sau benzilpenicilina, cea mai veche penicilină introdusă în terapeutică în 1942, nu a cedat pasul în terapia antiinfecțioasă, fiind considerată ca „antibioticul de elecție pentru toate infecțiile în care agentul cauzal este sensibil" (Sabath și Hewitt), din cauza calităților ei remarcabile (efect bactericid, toxicitate minimă)*. De notat că prima penicilină folosită reprezintă un amestec de peniciline, notate cu literele X, G, F și K. Dintre acestea, numai *penicilina G* a fost considerată ca cea mai adecvată, fiind selectată pentru producție și uz clinic.

Pe lîngă avantajele citate, *penicilina G* prezintă și o serie de *dezavantaje:*

* Producția anuală de penicilină G este de peste 10 000 tone (în toată lumea).

— eliminare rapidă din organism (T_{50}=30 minute);
— riscul reacţiilor de sensibilizare;
— dezvoltarea rezistenţei microbiene, prin producerea de betalactamaze;

pus, prin modificări aduse grupului 6-amino, s-au obţinut noi derivaţi N-acil, cu noi caracteristici (care au imprimat direcţiile de cercetare) rezultînd numeroase *peniciline de semisinteză* (fig. 18):

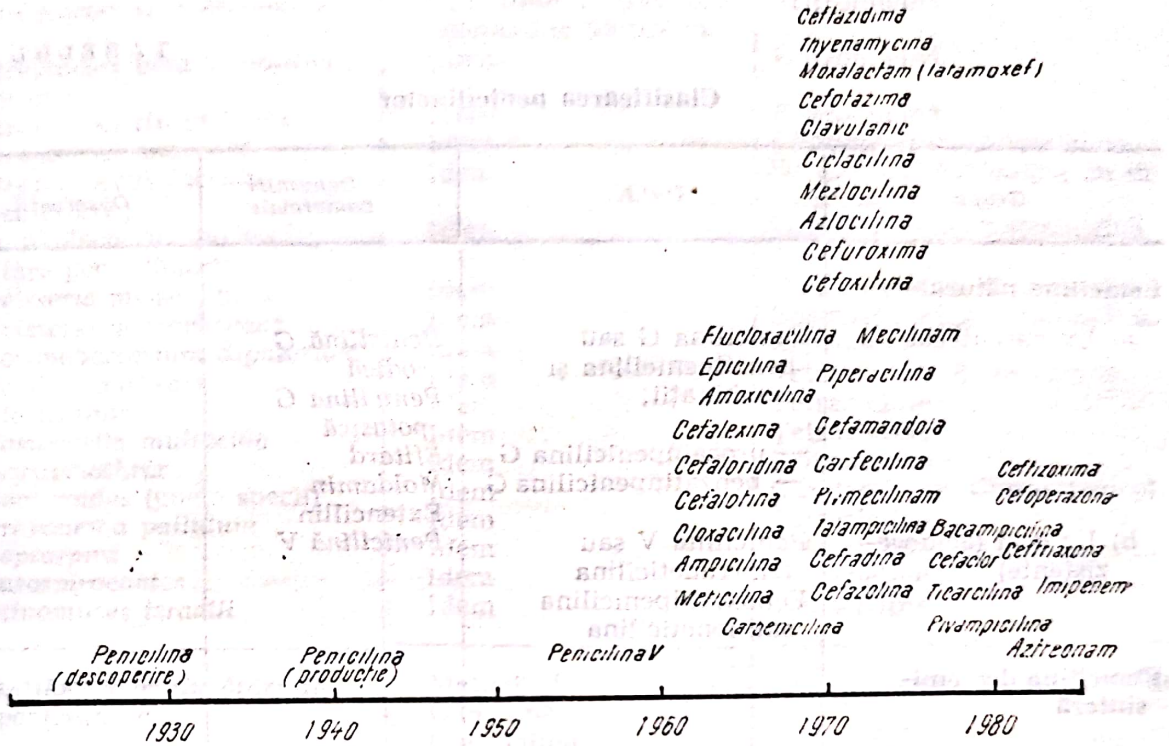


Fig. 18 — Dezvoltarea cronologică a betalactaminelor (modificat după S. Selvyn).

— acţiune asupra germenilor sensibili numai în faza de multiplicare a acestora şi lipsa de acţiune asupra bacteriilor fără perete (protoplaşti, forme L), care pot genera reşute.

Apariţia germenilor producători de *betalactamaze* (stafilococi, în special, şi mai recent unii gonococi şi pneumococi) fac inactivă penicilina G, din cauza acţiunii unei enzime *penicilinaza* (o betalactamază), care inactivează penicilina, deschizînd inelul betalactamic al moleculei, pentru a da naştere acidului peniciloic, total lipsit de activitate antibacteriană.

Soluţia acestei probleme a fost oferită de izolarea şi apoi de producţia pe cale naturală a nucleului penicilinelor, *acidul 6-aminopenicilanic* (6-APA). Plecînd de la acest com-

— Peniciline de sinteză, cu o *structură stabilă la acţiunea penicilinazei* (meticilina, oxacilina, cloxacilina etc.) care sînt active faţă de stafilococii rezistenţi la penicilina G.

— Peniciline de semisinteză, cu un *spectru lărgit de activitate* (ampicilina, hetacilina; esteri ai ampicilinei, ca: pivampicilina, bacampicilina, talampicilina; compuşi noi, ca: amoxicilina, epicilina, ciclacilina; alţi derivaţi N-acil de 6-APA, ca: mecilinam şi esterul lui pivmecilinam).

— Peniciline *active faţă de Pseudomonas aeruginosa* (carbenicilina; esteri alfa-carboxi, de uz oral: carindacilina, carfecilina; compuşi înrudiţi: ticarcilina, sulbenicilina; derivaţi N-acil, ca: azlocilina, mezlocilina etc.).

Scanned with OKEN Scanner

În acest mod, familia penicilinelor s-a îmbogăţit considerabil, prin noi compuşi şi derivaţi, cu însuşiri farmacocinetice ameliorate şi cu o activitate antimicrobiană lărgită. Descoperirea penicilinelor de semisinteză constituie o dată importantă în antibioticoterapie. Clasificarea penicilinelor este redată în tabelul XIX.

TABELUL XIX

Clasificarea penicilinelor

Grupe	*D.C.I.*	*Denumiri comerciale*	*Observaţii*
Peniciline naturale			
a) Uz parenteral	Penicilina G sau benzilpenicilina şi combinaţii;	*Penicilină G sodică* *Penicilină G potasică*	
	— procainpenicilina G	*Efitard*	
	— benzatinpenicilina G	*Moldamin* Extencillin	
b) Uz oral (acidorezistente)	Penicilina V sau fenoximeticilina Fenoxietilpenicilina sau feneticilina	*Penicilină V*	
Peniciline de semisinteză			
c) Izoxazolilpeniciline	Meticilina	*Meticilină*	Stafilococi rezistenţi la penicilina G (80% din stafilococi)
	Oxacilina	*Oxacilină*	
	Nafcilina	Uripen	
	Cloxacilina	*Cloxacilin*	
	Dicloxacilina		
	Flucloxacilina	Floxapen	
b) Aminopeniciline	Ampicilina şi esterii de uz oral:	*Ampicilină*	Bacili gram-negativi
	— pivampicilina	Pondocilline	
	— bacampicilina		
	— talampicilina		
	Hetacilina		
	Amoxicilina	Amoxil	Absorbţie mai bună
	Epicilina		
	Ciclacilina	Citocilin	
c) Amdinopeniciline	Mecilinam	Amdinocilin	
	Pivmecilinam		
d) Carboxipeniciline	Carbenicilina şi esterii de uz oral:	*Carbenicilină*,	Asociere cu aminoglicozide (în infecţii cu piocianic)
	— carindacilina	Pyopen	
	— carfecilina	Geopen	
	Ticarcilina	Uticilin	
	Sulbenicilina	Ticar	
e) Ureidopeniciline	Azlocilina		
	Mezlocilina	Securopen	
	Apalcilina	Baypen	
	Piperacilina		
	Furazlocilina	Pipril	

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XX

Principalele indicații ale penicilinelor

Microorganism	*Tipul de penicilină*	*Alt antibiotic în caz de intoleranță la peniciline*
*Streptococcus pneumoniae**	Penicilina G (sau alte peniciline naturale)	Eritromicină
Streptococi beta-hemolitici grup A	Idem	Eritromicină
Streptococi tip viridans	Idem	Eritromicină
Streptococi anaerobi	Idem	Clindamicina, Tetracicline
Streptococcus faecalis (enterococ)	Idem	Se asociază totdeauna cu un aminoglicozid
Staphylococcus aureus (fără penicilinază)	Idem	Cefalosporină. Eritromicină
Neisseria meningitidis	Idem	Cloramfenicol. Cotrimoxazol
*Neisseria gonorrhoeae**	Idem	Spectinomicină. Tetracicline
Corynebacterium diphteriae	Idem	Eritromicină
Bacillus anthracis	Idem	Tetracicline. Eritromicină
Clostridium	Idem	Tetracicline
Pasteurella multocida	Idem	Tetracicline
Erysipelothrix	Idem	Eritromicină
Bacteroides (unele specii)	Idem	Clindamicina. Cloramfenicol
Treponema pallidum	Idem	Tetracicline
Leptospira	Idem	Tetracicline
Fusospirochetes	Idem	Tetracicline
Actinomyces israelii	Idem	Tetracicline
Stafilococi producători de penicilinază	Meticilină Oxacilină Cloxacilină Dicloxacilină	Cefalosporine. Aminoglicozide
Proteus mirabilis	Ampicilină sau esteri de ampicilină Amoxicilină Mecilinam Pivmecilinam	Cefalosporine. Fluorochinolone
*Haemophilus influenzae**		Cloramfenicol. Fluorochinolone
Salmonella spp. (inclusiv S. typhi)		Cloramfenicol. Cotrimoxazol
E. coli		
Shigella spp.		Cotrimoxazol. Tetracicline
Listeria monocytogenes		Tetracicline
Pseudomonas aeruginosa (piocianic)	Carbenicilină (parenteral, oral) Ticarcilină Azlocilina	Gentamicină, Tobramicină Amikacină

* Pot să apară tulpini rezistente.

Mecanism de acțiune. Penicilinele își exercită *acțiunea asupra peretelui celulei bacteriene*, în mod special asupra acelor bacterii care conțin *peptidoglican* în peretele celular (microorganisme grampozitive). Penicilina interferează sinteza structurii peptidoglicanice, desființînd peretele bacteriei și expunînd-o astfel la liză.

Proprietăți farmacocinetice. Penicilina G și altele (meticilina) sînt distruse în mediul acid și de aceea nu sînt adecvate pentru calea orală. Penicilina V și altele sînt acidorezistente și administrate pe cale orală realizează un nivel seric maxim după 1 oră. *Absorbția* pe cale parenterală este rapidă (cu excepția preparatelor

Scanned with OKEN Scanner

„retard“ de penicilină: procainpenicilină și benzatinpenicilină).

Timpul de înjumătățire (T_{50}) este scurt pentru majoritatea penicilinelor, *excreția* fiind renală (mai puțin prin bilă). *Pătrunderea în L.C.R.* este redusă, dar crește prin meningele inflamat. Difuzarea penicilinelor în corp este generală, variind însă în funcție de structura chimică și de legarea de proteine, pentru fiecare penicilină.

Spectrul de activitate cuprinde numeroși germeni (tabelul XX).

Peniciline naturale (de biosinteză)

Penicilina G sau **benzilpenicilina** (*cristalină, apoasă*). Se prezintă sub forma a două săruri: sodică (*Penicilină G sodică*), mai bine tolerată local, și potasică (*Penicilină G potasică*), mai dureroasă intramuscular. Penicilina G este indicată ori de cîte ori este necesară o concentrație serică rapidă și înaltă de penicilină. După o injecție intramusculară, nivelul maxim seric este atins în 30—60 de minute. Timpul de înjumătățire este de 30 de minute, iar după 3—6 ore penicilina dispare din sînge. Excepție fac bolnavii cu insuficiență renală, la care T_{50} poate crește pînă la 10 ore, precum și cei cu insuficiență hepatică și renală, la care eliminarea penicilinei poate scădea la zero.

Trebuie reținut că penicilina G sodică conține aprox. 100 mg sodiu la fiecare 1 000 000 U.I., fapt de care trebuie să se țină seama la cei cu retenție de sodiu, la care va fi înlocuită cu penicilina G potasică. Dimpotrivă, la cei cu insuficiență renală, se va ține seama că fiecare 1 000 000 U. I. de penicilină G potasică conține 65 mg potasiu sau 1,7 mEq[70].

Față de germenii sensibili (pneumococ, streptococ beta-hemolitic grup A etc.), efectul penicilinei G este negalat de alte antibiotice. Astfel, pentru aceiași germeni sensibili la penicilină G și la peniciline semisintetice, *efectul penicilinei G este de 8 ori mai mare decît al penicilinelor semisintetice* (în doza uzuală). Un aspect remarcabil este faptul că streptococii beta-hemolitici grup A și, în mare parte, și pneumococii, ca și spirochetele, au rămas foarte sensibili la penicilina G, după zeci de ani de utilizare intensivă a acesteia.

Asocierea *penicilină G* + un *aminoglicozid* (gentamicină etc.) este favorabilă, crescînd efectul *bactericid.*

Peniciline-depozit („retard“): *procainpenicilina G* și *benzatinpenicilina G.* Aceste peniciline realizează niveluri sanguine durabile, dar mai joase față de penicilina G cristalină, fiind indicate numai în infecțiile cu germeni foarte sensibili la penicilină sau în unele tratamente de durată.

Procainpenicilina G se administrează intramuscular, asigurînd niveluri utile cu o durată de 12 ore, pînă la 24 de ore. Produsul fabricat în țară (*Efitard*) conține pe flacon 600 000 U.I. procainpenicilină și 200 000 U.I. penicilină cristalină G. Indicații: infecții ușoare sau medii, cu germeni foarte sensibili la penicilina G (angine cu streptococ beta-hemolitic grup A, erizipel, lues etc.). De reținut că procainpenicilina prezintă un risc crescut de reacții alergice, însumînd, pe lîngă eventuala sensibilizare la penicilină, și o sensibilizare la procaină.

Benzatinpenicilina G, o penicilină-depozit, asigură niveluri sanguine care — în funcție de doză — durează 10—14 zile (chiar 21—28 de zile pentru unele preparate). Produsul fabricat în țara noastră (*Moldamin*) conține 600 000 U.I. sau 1 200 000 U.I. pe flacon. Indicații: completarea unor tratamente începute cu penicilina G (angine, scarlatine), profilaxia de durată a reumatismului articular acut (evitarea reinfecțiilor streptococice),

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul sifilisului (nu și al gonocociei, care necesită niveluri înalte de penicilină). Intervalul dintre injecții este de 10—14 zile. Benzatinpenicilina poate provoca reacții locale (dureri, infiltrații), în 25% din cazuri, și uneori ușoară febră. În caz de sensibilizare la penicilină, penicilina-depozit are o contraindicație absolută (contact prelungit cu organismul).

Penicilina V sau **fenoximetilpenicilina.** Penicilină *rezistentă în mediul acid,* introdusă în 1953, se prezintă în tablete de 200 000 U.I. Administrată pe cale orală, penicilina V determină un nivel maxim după 30 de minute, menținîndu-se un nivel detectabil pînă la 4 ore, concentrații serice similare cu acelea obținute cu doze corespunzătoare de penicilină G. Administrarea *pe nemîncate* favorizează o absorbție mai bună (cu 1/2 oră înainte de masă sau la 3 ore după masă). Penicilina V nu poate fi totuși considerată un înlocuitor pentru penicilina G.

Indicații: angine cu streptococ beta-hemolitic grup A, erizipel și scarlatină (forme ușoare); profilaxia (controlată!) a reumatismului articular acut; continuarea tratamentelor în unele boli acute, începute cu penicilină G cristalină. Doza: 1—2 tablete, la 4—6 ore. *Avantaj important:* administrare ușoară (pentru pacient și medic), cu evitarea injecțiilor și a riscurilor acestora. Penicilina V *nu este indicată în infecțiile grave,* unde sînt necesare concentrații înalte și rapide de antibiotic (meningite, septicemii) și nici în cazurile în care absorbția pe cale digestivă nu poate fi asigurată (vărsături, diaree). Penicilina V poate produce ușoare tulburări de intoleranță digestivă. Reacțiile alergice sînt posibile, deși mai rare. Cu totul excepțional, s-au semnalat și șocuri anafilactice mortale la cei sensibilizați.

Fenoximetilpenicilina (*feneticilina potasică).* Penicilină *orală,* rezistentă la sucul gastric acid, dar care nu are nici un alt avantaj față de penicilina V.

Peniciline de semisinteză rezistente la penicilinază

Acest grup cuprinde: *meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina* și *flucloxacilina.*

Sînt antibiotice eficace în tratamentul infecțiilor cu *stafilococi rezistenți la penicilina G,* producători de *penicilinază.* În prezent, există (în proporții variate) și stafilococi rezistenți față de penicilinele de semisinteză, mai ales în infecțiile intraspitalicești (10—25%).

Legarea de proteine: 38% pentru meticilină, 70—80% pentru oxacilină și nafcilină și 95% pentru cloxacilină și dicloxacilină.

În *infecții severe cu stafilococi rezistenți la penicilina G* (septicemii, endocardite acute etc.), se recomandă asocierea unei peniciline de semisinteză cu un aminoglicozid (de ex., oxacilină+gentamicină), asociere care este sinergică.

Meticilina. Prima descoperită din acest grup nu *rezistă în mediul acid* și, din această cauză, se administrează numai *parenteral.* Se elimină rapid (după 4 ore nu mai sînt niveluri terapeutice în sînge). *Doza* uzuală la adult, este de 1 g la 4 ore.

Indicații: numai în infecții cu stafilococi rezistenți la penicilina G (care produc penicilinază). Față de stafilococii sensibili la penicilina G, meticilina este de 5—7 ori mai puțin activă decît penicilina G. În ultimii ani, se semnalează *stafilococi rezistenți* la *meticilină* în proporții variate.

Metilicina este *foarte sensibilizantă,* producînd: stări febrile, erupții, nefrită interstițială, atingerea mădu-

Scanned with OKEN Scanner

vei osoase. În țara noastră, a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente din 1982.

Oxacilina (*Oxacilină*). Poate fi administrată atît *oral*, cît și *parenteral*, determinînd mai puține reacții adverse. *Doza*, pe cale orală: 25—100 mg/kilocorp/zi; doza, pe cale parenterală: 100—300 mg/kilocorp/zi. Doza maximă, la adult, este de 12 g/24 de ore.

Nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina. Sînt peniciline de semisinteză *rezistente la penicilinază*, care nu oferă avantaje deosebite față de oxacilină, deși unii le-au atribuit niveluri mai înalte. *Legarea de proteine* este foarte mare (cu excepția flucloxacilinei).

Aminopeniciline

În acest grup de *peniciline de semisinteză cu spectru larg*, se cuprind: *ampicilina* (inclusiv esterii ampicilinei de uz oral: *pivampicilina, bacampicilina, talampicilina*), *hetacilina, amoxicilina, epicilina, ciclacilina, mecilinam* (și esterul de uz oral *pivmecilinam*).

Au acțiune pe unii *bacili gramnegativi*. Aceste antibiotice *nu rezistă la acțiunea penicilinazei*, fiind ineficace împotriva stafilococilor și a altor microorganisme producătoare de penicilinază. Sînt, de asemenea, inactive și față de: piocianic, Proteus indolpozitiv, Klebsiella, Enterobacter.

Spectrul de activitate cuprinde: bacili gramnegativi (colibacil, Proteus mirabilis, salmonele, shigele, Haemophilus influenzae), coci grampozitivi (stafilococi, pneumococi), coci gramnegativi (Neisseria), bacili grampozitivi (Listeria monocytogenes, Clostridium). Ampicilina este mai puțin activă decît penicilina G față de pneumococi, streptococi, clostridii. Efectul ampicilinei este însă mai bun decît al penicilinei G față de enterococi, asocierea ampicilină + un aminoglicozid reprezentînd o asociere sinergică, cu efect crescut.

Ampicilina (*Ampicilină*). Este *rezistentă în mediul acid*, se administrează și pe cale *orală*, obținîndu-se niveluri de maximum 3 mcg/ml, după 2 ore de la doza orală. Pe *cale intramusculară*, se obțin niveluri mult mai înalte, după 1 oră de la administrare. Aceste date recomandă utilizarea *parenterală* a ampicilinei în orice infecție gravă. În cazurile cu insuficiență renală, durata concentrațiilor sanguine se prelungește.

Legarea de proteine a ampicilinei este redusă (10%). Ampicilina *se elimină prin bilă*, unde realizează concentrații mari, care pot fi pînă de 300 ori mai mari decît în sînge, ceea ce o recomandă în colecistitele și angiocolitele cu germeni sensibili. Concentrațiile *urinare* sînt, de asemenea, foarte mari.

Doza variază larg între 2 g/24 de ore (infecții ușoare, bronșite) și 12 g/24 de ore, la adult (septicemii, pneumonii). În meningite, se recomandă doze mai mari: 200—400 mg/kilocorp/zi[52]. Acest tratament costisitor și cu riscul unor reacții adverse, frecvente la ampicilină, se înlocuiește cu succes cu penicilina G, în cazul meningitelor cu meningococ sau cu pneumococ. Ampicilina este eficace și în infecțiile cu H. influenzae, dar din cauza apariției unor tulpini rezistente la ampicilină, în meningita cu H. influenzae se recomandă asocierea de cloramfenicol, sau tratamentul numai cu cloramfenicol.

Indicații. Infecțiile bacteriene respiratorii răspund bine la tratamentul cu ampicilină, care se preferă și în infecțiile urinare cu Esch. coli, Proteus mirabilis și enterococi (mai ales la gravide și la copii mici, la care tetraciclina și alte antibiotice, sînt contraindicate).

Scanned with OKEN Scanner

Ampicilina este indicată în febra tifoidă și în salmonelozele sistemice (cu germeni sensibili), ca și în: dizenteria bacteriană (deși au apărut bacili dizenterici rezistenți), tusea convulsivă, septicemii, endocardite. Ampicilina nu este indicată în infecțiile cu streptococi beta-hemolitici grup A și cu pneumococi, care sînt sensibili la penicilina G, evitîndu-se și frecventele reacții adverse ale ampicilinei, și, desigur, nici în infecțiile cu stafilococ producător de penicilinază.

Pivampicilina, talampicilina, bacampicilina. Sînt *esteri de ampicilină*, care prezintă avantajul unei mai bune absorbții, în comparație cu ampicilina (absorbția se realizează după deesterificare în ampicilină, în mucoasa intestinală), realizînd niveluri sanguine de 2—3 ori mai mari.

Amoxicilina. Este un nou compus cu același spectru antimicrobian ca al ampicilinei, cu o *absorbție* mult mai bună (față de 50% a ampicilinei), ceea ce îi permite să determine niveluri sanguine de două ori mai înalte. În L.C.R., realizează niveluri de 3 ori mai mari decît ampicilina: 1,5 mcg/ml, față de 0,4 mcg/ml, la o doză de 100 mg/kilocorp/zi. Prin toleranța intestinală mai bună (absorbție aproape completă care împiedică apariția dismicrobismului intestinal și diareea), precum și prin nivelurile sanguine mai înalte, amoxicilina este menită să înlocuiască ampicilina.

Indicațiile amoxicilinei sînt aceleași ca ale ampicilinei, rezultatele clinice fiind mai bune, față de ampicilină. *Doza:* 25—50 mg/kilocorp/zi, împărțită în 3—4 prize pe 24 de ore.

Hetacilina, ciclacilina, epicilina. Nu prezintă nici un avantaj față de ampicilină.

Amdinopeniciline

Aceste *peniciline de semisinteză* cu *spectru larg* constituie o nouă clasă de peniciline, derivați ai acidului 6-amidino-penicilanic, cu un spectru antimicrobian ameliorat față de ampicilină. Sînt mai active față de *enterobacteriaceae* (E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Enterobacter), dar mai puțin active față de cocii grampozitivi.

Mecilinam. Se administrează numai *parenteral.*

Pivmecilinam. Este *esterul* mecilinamului. Se absoarbe bine *pe cale digestivă.*

Carboxipeniciline

Sînt *peniciline de semisinteză cu acțiune pe piocianic* (*Pseudomonas aeruginosa*).

Carbenicilina. Este o *penicilină de semisinteză,* cu un *spectru* antibacterian similar cu acela al ampicilinei, cuprinzînd, în plus, o proporție importantă dintre tulpinile de *piocianic,* specii de *Proteus indolpozitive* (Pr. vulgaris, Pr. morgani, Pr. rettgeri) și *Enterobacter.* Speciile de Klebsiella și Serratia sînt rezistente. Carbenicilina *nu rezistă la penicilinaza* produsă de stafilococi.

Farmacocinetic, are o bună difuziune în organism (țesuturi, sînge. L.C.R.) și se elimină prin rinichi (filtrație glomerulară), realizînd concentrații urinare înalte. Circa 50% este legată de proteinele serice. Carbenicilina se administrează *numai parenteral,* deoarece nu se absoarbe bine pe cale digestivă.

Concentrația minimă inhibitorie a carbenicilinei este mai mare în comparație cu aceea a altor antibiotice (necesitînd 10—25 mcg/ml), ceea ce se poate obține numai cu prețul unor *doze foarte mari* 400—500 mg/kilocorp/zi (30 g/zi, intravenos, la un adult, împărțite în 6 perfuzii de cîte 5 g la 4 ore), indicate în infecțiile sis-

Scanned with OKEN Scanner

temice cu piocianic. În schimb, concentrații mari urinare se obțin cu o singură doză de 1 g intravenos sau intramuscular, ceea ce o face foarte adecvată în tratamentul infecțiilor urinare.

Indicații. Carbenicilina este indicată în tratamentul infecțiilor severe, sistemice și pulmonare, cu tulpini de *piocianic*, *Proteus* și alte bacterii gramnegative, sensibile la carbenicilină. Multe tulpini de piocianic au devenit însă rezistente la carbenicilină (uneori, rezistența se dezvoltă chiar în cursul tratamentului). Tratamentul necesită *doze mari*, este greu tolerat și foarte costisitor. Doza poate fi mai mică în infecțiile urinare, de 50—60 mg/kilocorp/zi, împărțită în 4 prize.

Administrarea concomitentă de *probenecid* scade eliminarea urinară și crește concentrația în sînge, ca la toate penicilinele. Produsul determină însă reacții adverse, care se adaugă peste acelea cauzate de antibiotice, astfel încît nu mai pot fi diferențiate.

Asocierea *carbenicilină + gentamicină* (sau alt aminoglicozid) are efect sinergic, favorabil, în infecțiile cu piocianic. Trebuie evitat însă amestecul în aceeași soluție, deoarece gentamicina este inactivată prin contact prelungit cu orice penicilină (se vor administra în locuri diferite și distanțate în timp).

Carindacilina, carfecilina. Ambele se administrează *pe cale orală*. Sînt *esteri ai carbenicilinei:* carbenicilin-indanil-sodium și respectiv, carbenicilin-fenil-sodium.

Doza de 3—4 g/24 de ore, la adult, asigură niveluri urinare ridicate, fiind *indicate* în infecțiile urinare cu *Esch. coli, Proteus, piocianic* (sensibili), în doză de 50—60 mg/kilocorp/zi, împărțită în 4 prize. Nivelurile sanguine sînt însă prea mici pentru a fi eficace în infecțiile sistemice.

Ticarcilina. Este un nou derivat de *penicilină semisintetică*, cu o activitate față de *piocianic* de 2—3 ori mai mare decît a carbenicilinei. Cu

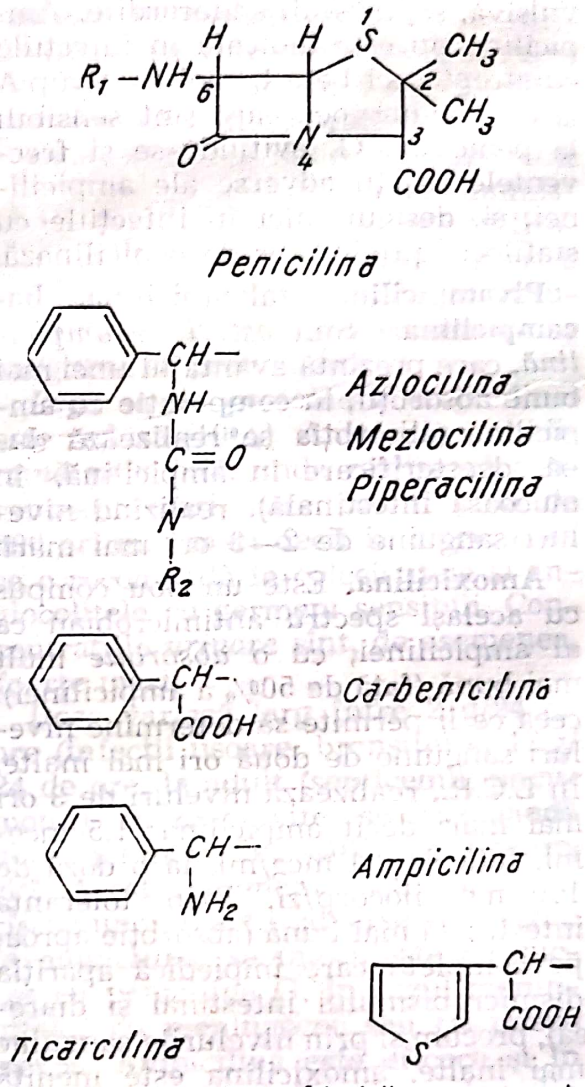


Fig. 19. — Structura chimică a unor peniciline cu spectru larg antimicrobian.

doza de 1—3 g, la adult, pe cale *intramusculară*, se realizează niveluri sanguine de 30—140 mcg/ml. Doza este de 50—300 mg/kilocorp/zi. Administrarea este *numai parenterală*.

Sulbenicilina. Are un efect similar ca al ticarcilinei.

Ureidopeniciline

Acilureidopenicilinele sînt *peniciline de semisinteză*, cu un *spectru*

TABELUL XXI

Aspecte farmacologice ale penicilinelor cu spectru larg
(după Donowitz și Mandell)[21]

	CARBENICILINA (400—500 mg/kilocorp/zi; prize la 4 ore)	TICARCILINA (200—300 mg/kilocorp/zi; prize la 4—6 ore)	AZLOCILINA Idem	MEZLOCILINA Idem	PIPERACILINA Idem
Concentrații de vîrf (μg/ml și pe doză)	223	210	217	263	240
Timp de înjumătățire (în ore)	1,1	1,2	0,8	0,8	0,8
Excreție renală (%)	95	80	50—70	55	70
Excreție hepatică (%)	0	0	20—30	20—30	20—30
Sodium (mmol/g)	4,7	5,1	2,17	1,85	1,85

antimicrobian ameliorat față de ampicilină și carbeniciline, cuprinzînd: cocii grampozitivi, specii anaerobe (Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus) și numeroși bacili gramnegativi, inclusiv piocianicul.

Azlocilina și mezlocilina. Prima are o mai bună activitate față de *piocianic* (de 4—8 ori superioară carbenicilinei). Mezlocilina este mai activă însă față de *Klebsiella, Enterobacter, E. coli.*

Doza zilnică la adult: 6—12 g (în 3 prize).

Asocierea cu aminoglicoside este sinergică și constituie tratamentul de elecție în endocarditele cu enterococ. Ureidopenicilinele sînt utile și în tratamentul infecțiilor abdominale, pelvine și biliare[21].

Piperacilina. S-a dovedit de asemenea, cu mult mai activă decît carbenicilina față de *piocianic, Klebsiella, Enterobacter, Serratia.*

Apalcilina. Este o naftiridinpenicilină foarte activă pe *piocianic.*

Reacții adverse la peniciline

Penicilinele se numără printre antibiotice cu *cea mai redusă toxicitate* pentru celulele organismului. Cu toate acestea, în anumite doze și aplicări, *penicilina G* poate deveni *neurotoxică.* Astfel, prin realizarea de concentrații mari în sînge (peste 200 mcg/ml de ser), ceea ce poate rezulta din doze de peste 20 milioane U.I./24 de ore intravenos, penicilina difuzează în sistemul nervos central în cantități care determină convulsii generalizate, halucinații vizuale și auditive, stare confuzională și moarte. Aceste reacții adverse pot să apară și după doze mai mici, la cei cu insuficiență renală sau prin administrarea intrarahidiană de doze care depășesc 15 000—20 000 U.I., mai

Scanned with OKEN Scanner

ales dacă penicilina este insuficient diluată.

Dozele mari de penicilină G, sodică sau potasică (15—20 milioane U.I. 24 de ore), pot conduce la o încărcare bruscă cu sodiu sau, respectiv, cu potasiu a organismului, cu consecințe grave, mai ales la cei cu insuficiență renală, hepatică sau la cardiaci. De ex., 4 g de meticilină aduc 230 mg de sodiu, iar 15 milioane U.I. de penicilină G potasică aduc 975 mg (25 mEq) de potasiu ionic, care intrînd pe cale intravenoasă și rapid, poate produce o hiperkaliemie bruscă cu oprirea cordului[70].

Reacțiile adverse alergice sînt cele mai frecvente reacții provocate de peniciline. Ele apar, în mod încrucișat, între diverse peniciline, naturale sau de semisinteză, reflectînd înrudirea prin nucleul comun, acidul 6-aminopenicilanic. Aceste reacții apar cu o frecvență de 1—5% în populație și chiar de 10% din cazuri, la cei care au mai primit penicilină. Ele apar mai frecvent după tratamente prelungite, după peniciline-depozit (procainpenicilină), după aplicări locale de penicilină, după penicilină G injectabilă, după ampicilină și mai rar după peniciline orale (penicilină V, oxacilină).

Aceste reacții pot fi: *erupții cutanate, febră medicamentoasă*[10], *edem angioneurotic.* Ele sînt mai frecvente după ampicilină (15% din administrări sînt urmate de erupții sau febră). Administrarea de ampicilină la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă este urmată de erupții cutanate, practic în toate cazurile.

Reacția cea mai gravă este *șocul anafilactic,* care apare însă foarte rar (1 : 10 000—1 : 100 000), cu o mortalitate de 10% sau mai mare, în caz de lipsa unei reanimări imediate. Manifestările șocului apar în primele 10 minute de la aplicare. În rare cazuri, penicilina G poate produce *anemie hemolitică* (cu scăderea Hb, Coombs pozitiv, număr crescut de leucocite).

Anemie și *agranulocitoză* pot să apară după administrarea de meticilină sau oxacilină.

Afectări hepatice (cu teste pozitive) apar uneori după oxacilină.

Nefrita interstițială constituie o complicație posibilă după administrarea de meticilină, fiind exprimată prin febră, sediment urinar patologic (hematurie, proteinurie, piurie) și modificări histologice la biopsia renală (leziuni tubulare și infiltrații cu mononucleare și eozinofilie).

Iritații locale, la locul de injecție, sub formă de induratie, eritem și durere, apar după administrarea de penicilină-depozit și ampicilină (miozită chimică).

Penicilinele cu spectru larg, în special ampicilina, afectează în cursul unor tratamente prelungite flora bacteriană endogenă, favorizînd apariția de *candidoze* și *suprainfecții* cu bacterii rezistente.

Alte reacții alergice. În cazul apariției unei febre, neexplicabile într-o infecție[10], în cursul tratamentelor cu peniciline (mai ales meticilină și ampicilină), se vor face investigații în sensul unei alergii la acestea și se va opri administrarea lor. În caz de alergie constatată, nu se va recurge la o altă betalactamină (peniciline sau cefalosporine).

Prevenirea și tratamentul reacțiilor alergice la peniciline. Înainte de administrarea oricărei peniciline, este obligatoriu un *interogatoriu* al bolnavului privind: existența unor manifestări alergice în trecut (astm, urticarie, edem angioneurotic) sau eventuale reacții alergice la peniciline. *Persoanele cu antecedente de alergie la penicilină în trecut au de 6 ori mai multe șanse de a face accidente grave la penicilină, decît celelalte*[52].

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXII

Reacții adverse la peniciline
(modificat după C. Wilkowske)[70]

A. Reacții produse de toate penicilinele:

— Reacții alergice: 1—10% (prurit, rinită, edem laringian)
— Șoc anafilactic (1/10 000—1/100 000)
— Erupții cutanate
— Modificări hematologice (anemie hemolitică, neutropenie)
— Nefropatie (nefrită interstițială)
— Febră medicamentoasă
— Fenomene neurotoxice (iritabilitate neuromusculară), la doze mari sau la cei cu insuficiență renală
— Modificări ecologice în flora endogenă (candidoze, disbacterii)

B. Reacții adverse predominante pentru anumite peniciline:

— *Penicilina G potasică*
Hiperkaliemie și aritmii la doze injectate rapid intravenos
— *Procainpenicilina*
Reacții alergice la procaină
— *Meticilina*
Nefrită interstițială
Afectări ale măduvei osoase (anemie, neutropenie)
Febră medicamentoasă
— *Oxacilina*
Hepatopatie cu TGP crescută
Granulocitopenie
— *Ampicilina*
Erupții cutanate (15%)
Febră
Candidoză
Colită cu disbacterie
— *Carbenicilina*
Alcaloză hipokaliemică
Supraîncărcare cu sodiu

Pentru prevenirea reacțiilor alergice *imediate* (șocul anafilactic), se poate recurge la *teste cutanate* de detectare a alergiei la penicilină. Teoretic, cele mai indicate, ca fiabilitate și inocuitate, sînt: *testul cu PPL* (peniciloilpolilizina, cuprinzînd acid benzilpeniciloic, conjugat cu poli-1-lizină) și *testul cu M.D.M.** (amestec de „determinanți minori" ai alergiei la penicilină). Acestea sînt reactogene, dar nu imunogene, și nu declanșează prin ele însile decît cu totul excepțional reacții anafilactice. Testul se face prin scarificare și apoi intradermic, iar lectura după 15 minute (testul este pozitiv, dacă papula are 4—15 mm, cu eritem debordant larg). Din nefericire, produsele pentru aceste teste nu sînt în comerț.

Testul intradermic cu penicilină G (diluată 10 U.I./ml) nu este fidel și prezintă riscul unei reacții anafilactice.

Testele cutanate nu au nici o valoare predictivă asupra reacțiilor tardive.

O măsură importantă constă din a ține *sub observație, timp de 30 de minute, orice persoană care a primit peniciline* (ținînd seama că reacțiile cele mai grave, ca șocul anafilactic, apar în primele minute după injecție). Totodată se va avea la îndemînă o *trusă de urgență*, compusă din medicamente și instrumente pentru o intervenție imediată: adrenalină sol. 1/1 000 (0,5—1 ml), un antihistaminic injectabil, hemisuccinat de hidrocortizon, aminofilină, precum și garou de cauciuc, oxigen, trusă de intubare. Se va căuta din primul moment să se prindă o venă, pentru perfuzie intravenoasă.

OXAPENAME SAU CLAVAME
(inhibitori de betalactamaze)

Acidul clavulanic. Este un derivat betalactamic izolat din actinomicetul *Streptomyces clavuligerus*. În structura lui, atomul sulf din poziția 1 a fost înlocuit cu oxigen, ceea ce — ca și la moxalactam (latamoxef) — îi conferă *rezistență la toate betalactamazele* microbiene. Acidul clavulanic posedă o acțiune antibacteriană redusă la cîțiva germeni. Calitatea importantă a lui este că *pătrunde în peretele celulei microbiene, fixează și inactivează ireversibil betalactamaza*, făcînd posibilă acțiunea unui alt antibiotic (peniciline sau cefalosporine),

* *Minor Determinant Mixture.*

Scanned with OKEN Scanner

care administrat concomitent nu va mai fi distrus de această enzimă bacteriană. În acest mod, acidul clavulanic privează bacteriile de principalul lor mijloc de apărare și permite altor antibiotice să acționeze.

În acest sens, a fost realizată asocierea *amoxicilină+clavulanat de potasiu* (denumirea comercială Augmentin), cu un *spectru mult mai larg*, care include și bacteriile producătoare de betalactamaze (stafilococi rezistenți la penicilină și tulpinile rezistente la amoxicilină ale unor bacili gramnegativi). Se admite că inhibiția betalactamazelor nu este singurul mecanism prin care acidul clavulanic potențează acțiunea amoxicilinei.

Aplicată în clinică, în infecții grave, această asociere (Augmentin) a dat rezultate exemplare, cu mult superioare amoxicilinei singure.

O altă asociere reușită, în acest sens, este *ticarcilina+acid clavulanic* (denumire comercială Timentin), activă în infecțiile cu bacili gramnegativi producători de betalactamaze.

Sulbactam. Este un alt inhibitor de betalactamaze, cu o activitate antimicrobiană redusă. În asociere cu alte antibiotice (peniciline și cefalosporine sensibile la betalactamaze) lărgește spectrul de activitate al acestora și la tulpinile lactamazopozitive. De ex., asocierea *sulbactam+ampicilină* (denumirea comercială Sultamicin). Experiența clinică este limitată[21].

CEFALOSPORINE (Cefeme)

Cefalosporinele formează o familie de antibiotice cu numeroși reprezentanți, primul fiind *cefalosporina C*, obținută de G. Brotzu în 1945, din fungul *Cephalosporium acremonium*, găsit în Sardinia. Descoperirea a rămas fără urmări practice pînă în 1961, cînd a fost sintetizat *acidul 7-aminocefalosporanic* (similar acidului 7-amino-penicilanic al penicilinelor). Pornind de la acest nucleu, s-au obținut numeroase *cefalosporine de semisinteză*, prima fiind *cefalotina* (1962), urmată de *cefaloridină* (1964) și alte cîteva zeci, care se cunosc astăzi.

Perfecționările, care s-au urmărit prin modificări în structura chimică a acestor antibiotice, au vizat obținerea de cefalosporine cu următoarele ameliorări:

— un spectru antimicrobian mai larg;

— o mai mare rezistență la betalactamazele microbiene;

— un timp de înjumătățire mai lung;

— o mai bună toleranță la administrare.

S-au realizat, astfel, numeroase cefalosporine, a căror *clasificare* a ridicat unele discuții. Cea mai simplă le împarte în două: *primele cefalosporine* și *cefalosporinele recente*. Totuși, folosind pe lîngă anul de apariție și alte criterii (farmacologice, spectrul antibacterian, potență), s-a ajuns la o clasificare (cea mai folosită), care le împarte în 3 generații (vezi tabelul XXIII). Cefalosporinele de *prima generație* conțin primele cefalosporine realizate (o parte abandonate astăzi), generația a II-a conține cefalosporine cu unele ameliorări, iar în *generația a III-a* sînt cefalosporinele recente, cu cele mai multe calități terapeutice (tabelul XXIII).

În familia cefalosporinelor se cuprind și *cefamicinele: cefoxitina, cefotetan, cefonicid*. Acestea au proprietăți antimicrobiene și farmacologice asemănătoare, dar se deosebesc chimic prin prezența unui grup alfa-methoxi în poziția 7 a inelului betalactamic (ceea ce le conferă rezistență față de betalactamaze), precum și prin alte modificări structurale. O altă deosebire constă din faptul că prima cefamicină *(cefamicina C)* a fost obținută dintr-un actinomicet *(Streptomyces lactamdurans, Str. clavuligerus)*, pe cînd cefalosporinele

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXIII

Clasificarea principalelor cefalosporine în „generații"

I. Generația I		
a) *De uz parenteral:*	b) *De uz oral:*	
Cefalotina (Keflin)	Cefalexina (Palitrex, Keflex)	
Cefaloridina (Ceporin)	Cefaloglicina	
Cefazolina (Kefzol)	Cefadroxil	
Cefacetril	Cefradina (și parenteral)	
Cefapirina	Cefroxadina (Oraspor)	
Cefradina (Sefril)	Cefaclor (Ceclor)	
Cefazedona (Refosporin)	Cefatrizina	
II. Generația a II-a		
Cefamandola (Kefadol, Mandol)	*De uz oral:*	
Cefuroxima (Zinacef)	Cefuroxima	
Cefoxitina (Mefoxin)	(zinnat)	
Cefotiam (Halospor		
Cefotetan (Cefotan)		
Cefonicid (Monocid)		
Cefuroxim-axetil (Ceftin)		
III. Generația a III-a		
Cefotaxima (Claforan)		
Moxalactam sau latamoxef (Lamoxactam)		
Cefoperazona (Cefobid)		
Ceftazidima (Fortum, Fortaz)		
Ceftriaxona (Rocéphine)		
Ceftizoxima (Cefizox)		
Cefsulodina (Monaspor)		
Cefmenoxima		

derivă din fungi. Tot printre cefalosporine se clasează și *moxalactam,* denumit și *latamoxef,* care este o oxi-1-cefamicină.

Cefalosporinele sînt apropiate de *peniciline,* atît pentru *structura chimică asemănătoare* (prezența inelului betalactamic caracteristic), cît și prin modul de acțiune *bactericid* și prin *spectrul antimicrobian.*

Cefalosporinele prezintă următoarele *avantaje,* față de peniciline:

— spectru antibacterian lărgit, în sensul că sînt active și pe stafilococii rezistenți la penicilină, precum și față de o serie de bacili gramnegativi (E. coli, Salmonella, Shigella, Proteus, piocianic), și față de unii anaerobi gramnegativi;

— unele au un timp de înjumătățire mai lung.

Mod de acțiune și proprietăți farmacologice. Cefalosporinele au un mecanism de acțiune similar cu al penicilinelor, adică *inhibă sinteza peretelui celular al bacteriilor sensibile.*

Absorbția digestivă. Numai unele cefalosporine se absorb pe cale digestivă (vezi tabelul XXIII). Cele mai multe nu se absorb sau sînt acidosensibile, majoritatea fiind de uz parenteral.

Eliminarea cefalosporinelor se face sub formă nemodificată prin urină, cu următoarele excepții: cefalotina, cefacetril, cefapirina și cefotaxima, care sînt parțial metabolizate *in vivo* (20—50%) prin dezacetilare. Pătrunderea și excreția prin bilă este în general satisfăcătoare, iar ceftriaxona și cefoperazona realizează un nivel biliar foarte înalt (excreție predominant biliară).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXIV

Principalele proprietăți (de importanță clinică) ale cefalosporinelor
(După R. Wise, 1982, și S. Harding, 1985)

Nume	*Legarea de proteine %*	*Timpul de înjumătățire (ore)*	*Eliminare urinară (%)*	*Spectrul antibacterian*				
				Stafilococ auriu	*H. influenzae*	*Enterobacteriaceae*	*Piocianic*	*B. fragilis*
1. Cefalosporine orale								
Cefalexina	18—20	0,9	88	++	0(x)	++	0	0
Cefradina	10—20	0,9	86	++	0(x)	++	0	0
Cefaclor	25	0,6	54	++	++	++	0	0
Cefadroxil	18—20	1,6	88	++	0(x)	++	0	0
Cefroxadina	10	0,9	80	++	0(x)	++	0	0
2. Cefalosporine parenterale								
a) *Generația I*								
Cefalotina[1]	72	0,6	50	+++	+++	+++	0	+
Cefaloridina	20	1,3	80	+++	++	++	0	+
Cefazolina	80	1,8	90	+++	++	++	0	++
Cefacetril[2]	35	0,6	65	+++	++	++	0	+
Cefapirina[2]	48	0,6	60	++	+++	++	0	0

Scanned with OKEN Scanner

b) *Generaţia II* Cefamandola	70	0,8	75	+++	+++	+++	0	++
Cefoxitina	75	0,7	90	++	++	+++	0	++
Cefuroxima	35	1,4	80	+++	+++	+++	0	++
Cefotiam	40	0,75	70	+++	+++	+++	0	0(+)
Cefotetan[3]	90	3,5	65	++	+++	+++	+	+
c) *Generaţia III* Cefotaxima[1]	40	0,9	50	++	+++	+++	+ (++)	+ (++)
Moxalactam (latamoxef)	50	2,5	88	++	+++	+++	+ (++)	+ (++)
Ceftriaxona[3]	95	8,5	50	+++	+++	+++	+ (++)	+ (++)
Cefoperazona[4]	90	1,7	20	+++	+++	+++ (++)	+++	++ (+)
Ceftazidima	5	1,8	90	++	+++	+++	+++	+ (0)
Cefmenoxima	75	0,9	70	+++	+++	+++	++	+ (++)
Cefsulodina	30	1,6	80	++	++	0	+++	+
Ceftizoxima	30	1,5	80	++	+++	+++	+ (++)	+ (++)

[1] Dezacetilare importantă *in vivo*.
[2] Dezacetilare *in vivo*.
[3] Excreţie biliară.
[4] Excreţie biliară importantă (70%).

Scanned with OKEN Scanner

Legarea de proteine variază mult (vezi tabelul XXIV).

Timpul de înjumătățire variază între 1/2 și 1,6 ore, fiind ceva mai lung pentru cefazolină (1,8 ore) și cefalosporinele de generația a III-a. Cel mai lung timp (8,3 ore) îl posedă ceftriaxona, ceea ce permite administrarea acesteia odată pe zi.

Pătrunderea în L.C.R. este nulă sau slabă pentru cefalosporinele din primele două generații, care sînt deci contraindicate pentru tratamentul meningitelor bacteriene. În schimb, dintre cefalosporinele de generația a III-a unele au o pătrundere foarte bună în L.C.R. Astfel, moxalactam (latamoxef) are o pătrundere de 19% (față de cea serică), realizînd concentrații active în L.C.R. în meningite, ca și ceftriaxona, cefotaxima și ceftazidima, care sînt, de asemenea, adecvate pentru tratamentul meningitelor bacteriene.

Cefalosporine de generația I

a) **Cefalosporina de uz oral:** *cefalexina, cefaloglicina, cefadroxil, cefroxadina, cefradina, cefaclor, cefatrizina.*

Aceste cefalosporine sînt mai stabile față de betalactamazele stafilococilor și ale unor bacili gramnegativi. Cefazolina și cefalexina sînt mai puțin indicate în infecțiile stafilococice, fiind afectate de betalactamaza acestora.

Spectru antimicrobian: streptococ beta-hemolitic și viridans, pneumococ, Listeria monocytogenes, bacilul difteric, Actinomyces israeli, E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis. Totuși, față de streptococi și pneumococi, penicilina G este de 10 ori mai activă. Numai cefaclor este activ față de Haemophilus influenzae.

Rezistenți la cefalosporine de generația I: Streptococcus faecalis (enterococ), Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa (piocianic), Bacteroides fragilis.

Doza, în formele ușoare și medii de infecții cu germeni sensibili, este de 2—4 g/24 ore, la un interval de 6 ore, la adult.

b) **Cefalosporine de uz parenteral:** *cefalotina, cefaloridina, cefacetril, cefazolina, cefapirina, cefradina, cefazedona.*

Spectru antimicrobian (același ca la cele orale): cocii grampozitivi și dintre bacilii gramnegativi, unele enterobacteriacee (E. coli, Klebsiella, Proteus). Activitatea față de Haemophilus influenzae este mai bună decît a celor orale; gonococii și pneumococii sînt foarte sensibili. Unele dintre aceste tulpini au devenit rezistente (prin hidroliza antibioticului de către betalactamaze).

Rezistenți: enterococ, Enterobacter, piocianic, Bacteroides fragilis.

Doza, la adult, este de 2—4 g/zi, subîmpărțită în 4—6 subdoze. Doza pentru cefaloridină, singura cefalosporină nefrotoxică, este mai mică, evitîndu-se la bolnavii cu leziuni renale.

Cefalosporine de generația a II-a

Cefuroxima și cefamandola. Sînt active pe numeroși bacili gramnegativi rezistenți la celelalte cefalosporine (enterobacteriacee, H. influenzae). Piocianicul este rezistent la toate cefalosporinele de generația II-a. Cefamandola are o bună pătrundere biliară. Cefonicid are un timp de înjumătățire lung (4—5 ore).

Cefoxitina. Este o *oxicefamicină* (oxabetalactam).

Spectru antimicrobian: coci grampozitivi (stafilococi, inclusiv cei producători de penicilinază, streptococi beta-hemolitici grup A, Str. agalactiae, pneumococi): coci gramnegativi (gonococi*, meningococi); bacili

* O doză unică de 1 g *cefoxitină* vindecă gonoreea.

Scanned with OKEN Scanner

gramnegativi (E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus indolpozitiv, H. influenzae, Serratia, Providencia, Salmonella, Shigella), anaerobi.

Cefoxitina este activă față de numeroase specii de *anaerobi:* coci grampozitivi (Peptococcus, Peptostreptococcus, streptococi microaerofili); bacili grampozitivi (Clostridium, Eubacterium, Propionibacterium acnes); coci gramnegativi (Veilonella); bacili gramnegativi (Bacteroides fragilis, B. melaningenicus, Fusobacterium).

Rezistenți la cefoxitină: enterococ (Streptococcus faecalis), piocianic, Enterobacter, stafilococi rezistenți la meticilină.

Indicații clinice: peritonite, infecții genitale feminine, septicemii, endocardite, infecții respiratorii, urinare, artrite, osteomielite (cu germeni sensibili).

Doza, la adult: 1—2 g, la 8 ore interval (în forme medii de infecții), doză care poate fi crescută în infecțiile severe. La copil: 80—160 mg/kilocorp/24 ore.

Calea de administrare: intravenoasă.

Cefalosporine de generația a III-a

Cefotaxima, cefoperazona, ceftazidima, cefsulodina, ceftriaxona, cefmenoxima. Aceste cefalosporine prezintă certe superiorități față de celelalte cefalosporine: sînt mai rezistente față de betalactamaze, sînt active față de unele bacterii rezistente la celelalte cefalosporine și au o potență antibacteriană mai mare, de ex. *cefotaxima* este de 8 ori mai activă decît *cefoxitina* sau *cefuroxima* față de *E. coli.*

Spectru antimicrobian. Cele mai active față de *piocianic (Pseudomonas aeruginosa)* sînt: *cefoperazona, ceftazidima* (90% din tulpini) și *cefsulodina,* pe cînd *cefotoxima, ceftriaxona, cefmenoxima* sînt puțin active. Cefalosporinele de a III-a generație sînt active față de bacterii grampozitive și gramnegative. Stafilococii, deși sensibili, sînt ceva mai puțin sensibili pentru unele din aceste cefalosporine. Comportarea față de anaerobi variază după antibiotic (în general bună).

Rezistenți sînt enterococii (pot fi selectați în cursul tratamentului).

Pătrunderea în L.C.R. este foarte bună pentru unele din cefalosporinele din generația a III-a, ca *cefotaxima, ceftriaxona* (22%), *ceftazidima,* fiind indicate în tratamentul meningitelor bacteriene, singure sau asociate (mai ales în cazul meningitei stafilococice sau meningitei cu piocianic). *Cefoperazona* are o pătrundere mai slabă în L.C.R.

Excreția biliară. *Cefoperazona* se excretă predominant prin bilă (70%), unde concentrația poate depăși de 100 ori pe cea serică. *Ceftriaxona* are, de asemenea, o bună excreție biliară (40%). Ambele cefalosporine sînt special indicate în tratamentul infecțiilor biliare (cu germeni sensibili).

Excreția pe cale urinară. Exceptînd *cefoperazona* și *ceftriaxona,* este predominantă pentru majoritatea cefalosporinelor (65—90%).

Cefotaxima este *dezacetilată* 50% în organism (metabolitul dezacetil este totuși un potent antibiotic).

Dezvoltarea de rezistență este posibilă, datorită unor mutanți inițiali. Germenii cei mai susceptibili să dezvolte rezistență sînt: piocianicul, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, stafilococul (2—6%).

Reacții adverse:

— Reacții de sensibilizare (erupții, febră medicamentoasă) apar în 25% din cazuri. În unele cazuri (circa 10%), sensibilizarea la cefalosporine este încrucișată cu aceea la peniciline (ceea ce înseamnă că 90% din persoanele alergice la peniciline pot primi totuși o cefalosporină, fără

Scanned with OKEN Scanner

a dezvolta o reacție alergică încrucișată).

— Creșteri ale enzimelor hepatice (trecătoare).

— Efecte hematologice: tendințe hemoragice, prin prelungirea timpului de protrombină (deficit intestinal de vitamina K) și a timpului de sîngerare (efect pe trombocite), în 20—68% din pacienți[21]. Se recomandă (profilactic) vitamina K.

— Risc de suprainfecții intestinale cu enterococ și Clostridium difficile (prin selectare).

— Efecte locale (iritații musculare, flebite).

Moxalactam *denumit* și latamoxef (Lamoxactam). Face parte din *oxacefame* (oxabetalactamine). Diferă structural (oxa-1-cefamicine) de cefalosporine atît prin grupul metoxi la C 7, cît și prin substituirea unui atom de sulf în poziția 1 a nucleului dihidratiazinic, cu un atom de oxigen, ceea ce îi conferă o activitate antibacteriană superioară. Deși, tehnic, nu este o cefalosporină propriu-zisă, *moxalactam,* denumit și *latamoxef* este prezentat în cadrul cefalosporinelor din generația a III-a. Prin radicalul oximetil în poziția 7-alfa a nucleului betalactamic, el devine rezistent la betalactamaze, iar prin adausul unui nucleu oxifenil devine un antibiotic cu perioada de înjumătățire serică mai lungă (2—3 ore).

Spectrul antibacterian cuprinde o mare parte a bacteriilor gramnegative (foarte sensibile) și grampozitive. Unii stafilococi, piocianicul și Bacteroides fragilis răspund mai puțin bine.

Rezistenți (ca și la celelalte cefalosporine): enterococul și Str. viridans.

Farmacocinetică. Cu 1—2 g intravenos, se obțin vîrfuri înalte serice (100—300 µg/ml), în timp ce pe cale intramusculară, acestea sînt de 10 ori mai slabe. Timpul de înjumătățire este de 2—3 ore, permițînd administrarea la 12 ore. Se elimină nemetabolizat, în formă activă, predominant pe cale renală. În bilă, realizează concentrații ridicate.

Pătrunderea în L.C.R. este destul de bună (11—19%), realizînd concentrații de 3—30 µg/ml, ceea ce îl face indicat în tratamentul meningitelor purulente, în special cu bacterii gramnegative (dar nu pentru meningitele cu germeni grampozitivi sensibili la penicilină). Pătrunderea tisulară este foarte bună: creier (abcese cerebrale), pleură, bronhii, oase.

Indicații: meningite cu germeni gramnegativi, abcese cerebrale, pneumonii, infecții abdominale, ginecologice, osteomielite etc. (cu germeni sensibili).

Doza (la adult): 2 g intravenos la 8 sau la 12 ore (100 mg/kilocorp/zi). În meningite, doza este de 6 g sau mai mult/24 de ore.

Reacțiile adverse constă din manifestări de sensibilizare și, mai ales, din trobocitopenii și hidroprotrombinemie, cu sîngerări — ceea ce îi limitează uzul clinic[21].

*

În practică, este dificil de făcut o alegere dintre numeroasele cefalosporine de generația a III-a. Nu toate cefalosporinele noi, care apar, aduc însă ceva nou, un avantaj deosebit față de celelalte. Exemplu: *ceftizoxima,* structural și ca spectru, este similară cu *cefotaxima.* Nu există încă o cefalosporină „miracol".

Unele, ca *ceftriaxona,* dețin, pe lîngă un spectru bacterian extins (coci grampozitivi și gramnegativi, enterobacteriacee, H. influenzae și Pseudomonas), și timpul de înjumătățire cel mai lung (peste 8 ore), ceea ce permite administrarea o singură dată în 24 de ore. Ca doză unică, se folosește cu succes în infecții urinare și în gonoree.

Ceftazidima are calitatea principală de a fi foarte activă față de *Ps. ae-*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXV

Aspecte farmacologice ale cefalosporinelor de generația a III-a[21]

	*Moxalactam**	*Cefotaxima*	*Ceftizoxima*	*Ceftriaxona*	*Cefoperazona*	*Ceftazidima*
Doza	2 g la 8 ore	2 g la 4 ore	2 g la 8 ore	2 g la 12 ore	2 g la 12 ore	2 g la 8 ore
Concentrație serică de vîrf (µg/ml)	200	130	130	250	250	160
T_{50} (ore)	2,2	1	1,7	8	2	1,8
Concentrația în L.C.R. (µg/ml)	65	44	29	10	8	40
Excreție renală (%)	70	60	80	50	25	80
Excreție hepatică (%)	0	8	0	40	70	0
Hemodializă (reducere la %)	50	80	50	0	0	80

* Este denumit și *latamoxef*.

ruginosa (90% din tulpini sînt inhibate de 4 µg/ml sau și mai puțin), precum și o foarte bună acțiune față de ceilalți germeni gramnegativi; are un timp de înjumătățire acceptabil (2 ore) și o bună stabilitate la betalactamaze.

Aceste cefalosporine au o *pătrundere bună în L.C.R.*, fiind indicate în meningite (vezi mai sus), cele de elecție fiind *cefotaxima* și *ceftazidima*.

În indicațiile clinice ale acestor cefalosporine, trebuie să se țină seama, pe lîngă valoarea lor (spectrul antibacterian, calități farmacocinetice, toleranță), și costul mult mai ridicat al cefalosporinelor din generația a III-a (de 10 ori mai mare față de celelalte). În unele spitale din S.U.A., 47% din cheltuielile prin antibiotice sînt prin cefalosporine, ceea ce a condus la creșterea costului spitalizării și la instituirea unor restricții în prescriere (aprobare în consult).

Pentru aceste motive, cefalosporinele recente (generația a III-a) nu trebuie prescrise de rutină, ci numai în cazuri selectate: infecții severe cu germeni încă neidentificați sau cu germeni multipli sau rezistenți la antibioticele uzuale (mai ales în infecții cu bacili gramnegativi). Abuzul de prescrieri poate conduce la proliferarea ulterioară de tulpini rezistente (Pseudomonas, Enterobacter, Acinetobacter). În unele cazuri, se pot asocia cu aminoglicozide.

TIENAMICINE
(Carbepeneme)

Tienamicinele sînt o clasă de antibiotice, unică printre betalactamine, din cauza spectrului lor foarte larg

Scanned with OKEN Scanner

de activitate antibacteriană, cuprinzînd bacteriile grampozitive, aerobe și anaerobe, și bacteriile gramnegative.

Reprezentantul cel mai important este *imipenem* (N-formimidoyl-thienamycin), antibioticul cu *cel mai larg spectru antimicrobian* dintre antibioticele betalactamice cunoscute.

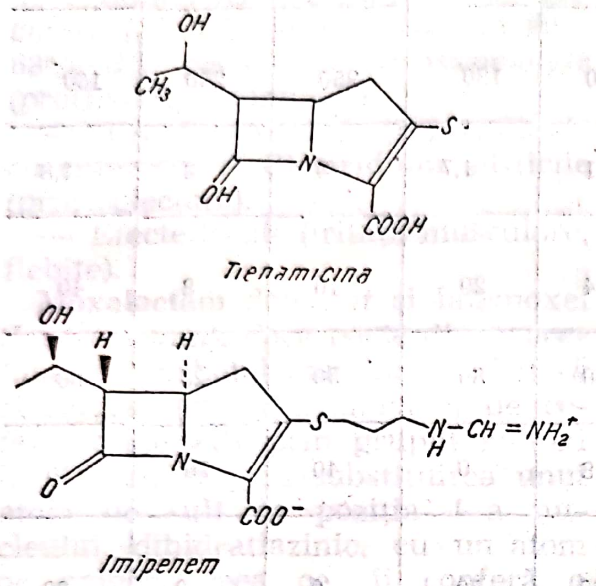


Fig. 20 — Structura chimică a tienamicinei și a derivatului imipenem.

Imipenem. Primul reprezentant al acestei clase este *tienamicina,* care a fost izolată din *Streptomyces cattleya.* Din cauza instabilității chimice, s-a realizat derivatul N-formimidoylthienamycin, denumit *imipenem.* Acesta, deși stabil *in vitro,* este hidrolizat *in vivo,* în rinichi, de o enzimă (dehidropeptidaza) din celulele renale, motiv pentru care se găsește în urină numai în mici cantități. Pentru a anihila această acțiune, s-a asociat la imipenem un inhibitor specific al acestei enzime, denumit *cilastatin.* Administrat ca atare, *imipenem-cilastatin,* se realizează niveluri semnificative terapeutice în sînge și în urină. Prin această coadministrare, se previne și o reacție adversă (necroza tubulară renală), observată la animalele tratate numai cu imipenem în doze mari. Din această cauză, pentru uz terapeutic, produsul este livrat ca *imipenem-cilastatin,* în fiole de 500 mg (Primaxin, Tienam, Zienam), pentru uz intravenos și (în alte fiole) pentru uz intramuscular.

Imipenem are acțiune *bactericidă,* afectînd sinteza peretelui celular bacterian foarte rapid. Activitatea excelentă a *imipenem*-ului se explică prin: lipsa unei bariere de permeabilitate; marea afinitate pentru PBP_2, o proteină de importanță critică pentru sinteza peretelui bacterian (la bacteriile gramnegative) și pentru proteinele legate de antibiotic (la cele grampozitive); stabilitatea puternică față de betalactamaze.

Imipenem are cel mai larg spectru antimicrobian, cuprinzînd majoritatea bacteriilor grampozitive (aerobe și anaerobe) și gramnegative, ceea ce îl face indicat în tratamentul inițial al infecțiilor de etiologie neprecizată, în infecțiile severe polimicrobiene, în infecțiile nozocomiale, ca și în cele pulmonare, abdominale, ginecologice, septicemii endocardite.

Germeni foarte sensibili la imipenem: streptococii grup A și grup B (enterococii sînt moderat sensibili; unele tulpini de Str. faecium sînt rezistente), pneumococii și stafilococii, meningococii, gonococii și H. influenzae, Enterobacteriaceele (foarte sensibile sau sensibile 98—100%). Față de piocianic este tot atît de activ ca și ceftazidima. Excelentă activitate are imipenemul pe anaerobi, comparabilă cu aceea a clindamicinei și a metronidazolului, cuprinzînd atît speciile grampozitive (Clostridium, cocci grampozitivi), cît și cele gramnegative (Bacteroides, Fusobacterium). Alți germeni sensibili: Campylobacter, Listeria, Eikenella, Pasteurella, Acinetobacter, Actinomyces, Moraxella, Brucella, Yersinia.

Germeni rezistenți: Corynebacterium, Chlamydia, Mycoplasma, Legio-

nella, unele specii de Pseudomonas (Ps. cepacia, Ps. maltophilia).

Farmacocinetică. Se absoarbe bine numai parenteral. Timpul de înjumătățire este scurt (1 oră), dar posedă și un efect post-antibiotic. Pătrunde bine în țesuturi, secreții și în oase. Pătrunderea biliară excede CMI a principalelor microorganisme patogene. În L.C.R., pătrunde în concentrații de 5—11 μg/ml. Excreția renală constituie eliminarea majoră.

Clinic, s-au obținut vindecări în peste 90% din cazurile tratate. Se apreciază că are o mai bună activitate decît asocierea gentamicină+clindamicină. Poate fi utilizat de regulă în monoterapie, dar și în asociere cu alte antibiotice. Asocierea cu aminoglicozide crește efectul bactericid.

Doza variază de la 1—2 g/zi (infecții ușoare) la 4 g/zi (infecții severe), subîmpărțite în subdoze administrate la 6 sau 8 ore. Calea intravenoasă este preferabilă, în perfuzii de 30—60 de minute.

Reacții adverse. Imipenem este bine tolerat. Reacțiile adverse sînt rare: erupții alergice (2—3%); tulburări gastrointestinale (greață, vărsături), numai la doze mari, și care pot fi combătute prelungind durata perfuziei; convulsii (uneori) la vîrstnici și la renali.

MONOBACTAME

(Betalactamice monociclice)

Această nouă clasă de antibiotice de sinteză sînt, ca formulă, betalactamice monociclice, în sensul că le lipsește configurația de dublu cerc a penicilinelor și a cefalosporinelor.

Aztreonam (Dynabiotic).* Este primul reprezentant al acestei clase, experimentat recent (1980—1984), cu foarte bune rezultate în infecții abdominale și urinare. Este un monobactam cu *spectru selectiv numai față de aerobii gramnegativi,* inhibînd *in vitro* majoritatea enterobacteriaceelor și alți germeni, ca: Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Proteus (toate speciile), Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria. Între 90—97% dintre acești germeni sînt sensibili la CMI de 1—15 μg/ml.

Cu 1—2 g *intravenos,* se obțin concentrații de *100—200 μg/ml. Timpul de înjumătățire* este de 2 ore. Pe cale orală, se absoarbe foarte puțin (1%). În L.C.R. are o slabă pătrundere. Acționează sinergic cu aminoglicosidele. Se administrează *numai parenteral,* intramuscular sau intravenos, în *doză* de 50 mg/kilocorp la 8—12 ore interval (1—2 g la 8 ore). Este *rezistent la betalactamaze.* Nu este nefrotoxic.

Reacții adverse: erupții alergice, anormalități hepatice subclinice (creșteri de TGP trecătoare). Nu dă alergie încrucișată cu penicilinele. Se administrează de obicei asociat fie cu o izoxazolilpenicilină fie cu clindamicină (infecții cu anaerobi).

AMINOGLICOZIDE

Aminoglicozidele formează un grup de antibiotice, asemănătoare prin structură, avînd un spectru antimicrobian larg. Termenul de „aminoglicozid" se aplică acelor compuși, în care un zahăr aminat este legat printr-o legătură glicozidică de un aglicon, care poate fi un ciclitol, un aminociclitol sau un diaminociclitol, de unde și denumirea de „aminociclitoli" (fig. 21).

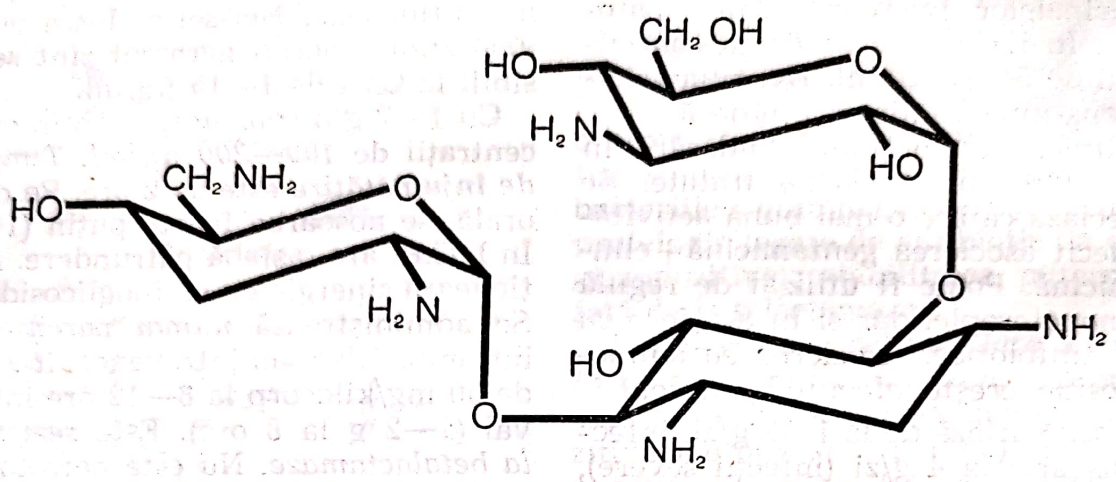
Lista lor cuprinde (în ordinea descoperirii lor) următoarele antibiotice: *streptomicina* (1944), *dihidrostreptomicina* (1946), *framicetina (neomicina B)* (1947), *neomicina* (amestec de isomeri B+C) (1949), *kanamicina* (1957), *paromomicina* (identică cu *aminosidina* și *monomicina)* (1958),

* *Alte monobactame: nocardicin, sulfazecim,* sînt mai puțin active.

Scanned with OKEN Scanner

spectinomicina (1961), *gentamicina* (1963), *tobramicina* (1967), *sisomicina* (1970), *amikacina* (1972), *dibekacina* (1979), *netilmicina* (1979).

Neomicina, framicetina și *paromomicina,* fiind foarte toxice pentru rinichi și pentru perechea a 8-a de nervi cranieni (surditate progresivă și definitivă), nu se folosesc pe cale parenterală, ci numai *local,* ca topice (pudre, unguente, soluții pentru instilații, colir, spray) sau *pe cale orală* (nu se absorb), pentru sterilizarea preoperatorie a intestinului și în infecții intestinale.



$C_{18}\ H_{37}\ N_5\ O_9$ Greutate moleculară 467

Fig. 21 — Structura chimică a tobramicinei.

Aminoglicozidele, în afară de înrudirea lor chimică, au următoarele *însușiri comune:*

— *spectru antibacterian larg,* cuprinzînd, pe lîngă bacterii grampozitive (inclusiv stafilococi rezistenți la penicilină) și numeroși bacili gramnegativi, inclusiv numeroase tulpini de Pseudomonas aeruginosa (piocianic); kanamicina și amikacina sînt active și față de bacilul tuberculos;

— *mod de acțiune comun,* și anume pătrund în celula bacteriană și se fixează pe ribosomii acesteia, perturbînd codul genetic, dînd naștere la falși aminoacizi în lanțul peptidic și la false proteine, ceea ce în final duce la moartea bacteriei;

— *caractere farmacocinetice comune:* nu se absorb (sau se absorb foarte puțin, 5%) pe cale digestivă; pătrund foarte puțin sau nu pătrund deloc în L.C.R.; legare foarte redusă de proteinele serice; eliminarea rapidă prin rinichi; T_{50} este de circa 2 ore;

— *reacții adverse asemănătoare;*

— *ototoxicitate* (perechea a 8-a, ramura vestibulară și ramura cochleară);

— *nefrotoxicitate;*

— *potențează relaxanții musculari* de tip d-tubucurarină (blocadă neuromusculară), iar aplicate în cavitatea peritoneală produc, de asemenea, blocaj neuromuscular, cu stop respirator (corectabil prin neostigmină);

— *reacții alergice* (erupții, febră medicamentoasă).

Reacțiile adverse ale aminoglicozidelor, îndeosebi *ototoxicitatea* și *nefrotoxicitatea,* sînt foarte importante și apropiate, ca limită, de nivelul de eficacitate al dozelor terapeutice. Pentru unele aminoglicozide, riscul este atît de mare, încît au fost interzise pentru uz sistemic, rămî-

nînd numai pentru uz local, aplicări pe tegumente, sau administrare pe cale digestivă (neomicina, micerina, monomicina, framicetina, paromomicina), iar dihidrostreptomicina a fost scoasă cu totul din terapeutică.

Ototoxicitatea ține de supradozare, de o durată prea lungă de aplicare sau de o insuficiență renală nerecunoscută, care conduce la niveluri sanguine prea înalte, precum și de vîrstă (mai evidentă la bătrîni).

Neurotoxicitatea este favorizată și de administrarea unor diuretice puternice. Semnele precoce sînt: cefalee la mișcarea capului, amețeli, greață și vărsături. Simptomatologia încetează cu oprirea aminoglicozidului și la apariția unor afectări mai mari. Pentru streptomicină și gentamicină, atingerea ramurei vestibulare este mai frecventă, în timp ce pentru dihidrostreptomicină și kanamicină este mai frecventă afectarea ramurei cochleare. Hipoacuzia sau surditatea, odată apărute, sînt ireversibile! Amikacina, deși are o margine mai largă între doza terapeutică și cea toxică, este potențial tot atît de toxică ca și kanamicina. Pentru evitarea acestui grav efect toxic, se recomandă controlul repetat al nivelului antibioticului în sînge, pentru a se evita pragul toxic, evitarea prelungirii inutile a tratamentului, controlul funcției renale și teste audiometrice.

S-au observat și cazuri de *encefalopatie și polineuropatie*, din fericire reversibile[11].

Nefrotoxicitatea este mai frecventă și mai pronunțată după neomicină, dar este prezentă și după gentamicină, tobramicină, amikacină, sisomicină, neomicină și ceva mai redusă după kanamicină. La streptomicină, doza nefrotoxică este estimată a fi de 20 ori mai mare decît doza terapeutică. Efectul nefrotoxic se explică prin acumularea aminoglicozidului în celulele tubulare renale, unde persistă cîteva săptămîni după încetarea tratamentului. Mecanismul intim al leziunii renale este necunoscut; modificările lezionale sînt de ordin ultrastructural, la nivelul lisosomilor și mitocondriilor. Efectul toxic este variabil după antibiotic, probabil în funcție de complexitatea structurii chimice (creșterea toxicității, în relație cu numărul funcțiilor aminate libere)[27], și mai ales în funcție de concentrația tisulară în antibiotic. Raportul dintre concentrația tisulară și cea serică este diferit, în funcție de nefrotoxicitate, astfel: neomicina 35/1; gentamicina 20/1; amikacina 11/1; streptomicina 3/1.

Atingerea renală prin streptomicină este foarte rară, în timp ce pentru neomicină este maximă. Pentru gentamicină, nefrotoxicitatea se apreciază la 2—10% din pacienți. Nefrotoxicitatea kanamicinei este medie.

Factorii de risc ai nefrotoxicității sînt[55]:

— Corectabili (influențabili): doza, durata tratamentului (peste 10 zile); deshidratarea, hipokaliemie, tipul de aminoglicozid.

— Dificil de controlat (sau necontrolabili): insuficiență renală preexistentă, vîrsta înaintată, obezitate, ciroza hepatică, alte substanțe nefrotoxice concomitente (amfotericin B, cisplatin), tratamente anterioare cu aminoglicozide (în ultimele 6 săptămîni).

Pentru prevenire, este necesară *monitorizarea tratamentului*, prin controlul nivelurilor sanguine și probe funcționale renale și folosirea de nomograme.

În utilizarea aminoglicozidelor, trebuie să se țină seama și de posibile *interacțiuni cu penicilinele și cefalosporinele*. În caz de aplicări concomitente, penicilina va fi administrată intravenos, iar gentamicina intramuscular.

Heparina precipită în prezența aminoglicozidelor (nu vor fi puse în aceeași soluție). Mediul alcalin crește

Scanned with OKEN Scanner

efectul antimicrobian al aminoglicozidelor, iar acidifierea urinilor scade acest efect în tratamentul infecțiilor urinare.

Streptomicina *(Streptomicină sulfat).* Este cel mai vechi aminoglicozid (1944). Cu doza de 1 g, se obțin *niveluri serice* de 25—50 μg/ml la 1 oră după administrare. Insuficiența renală necesită reducerea dozei. *Legarea de proteine* este de 30%. Streptomicina traversează placenta și poate fi *ototoxică pentru făt.*

Indicațiile streptomicinei:

— în asociere cu penicilina sau cu ampicilina, constituie tratamentul de elecție în endocardita enterococică (efect bactericid și sinergic);

— în asociere cu penicilina, constituie tratamentul de elecție în endocardita cu streptococ viridans sau cu alți streptococi *(Str. bovis, Str. mutans),* efectul fiind sinergic. Durata tratamentului de 2—3 săptămîni este suficientă cu această asociere[15];

— în asociere cu tuberculostatice (izoniazida, etambutol, rifampicina), în tuberculoză;

— în tularemie și în pestă, ca și în bruceloză, unde se asociază cu tetraciclina.

Kanamicina *(Kanamicină sulfat).* Are un *spectru antibacterian* mai larg, cuprinzînd cocii grampozitivi (inclusiv stafilococii rezistenți la penicilina G), unii bacili gramnegativi (Klebsiella, Proteus specii indolpozitive, Aerobacter). Este activ și față de bacilul tuberculos, dar pe un plan secundar în terapia tuberculozei. Nu este activă față de piocianic. *Doza:* 10—15 mg/kilocorp/zi, divizată în 2 prize, fără a se depăși 1,5 g/zi la un adult. Calea de administrare este *intramusculară. Ototoxicitatea* și *nefrotoxicitatea* kanamicinei impun indicații stricte și tratamente scurte.

Neomicina *(A+C),* **framicetina** *(neomicina B),* **paromomicina** *(aminosidina),* **micerina** și **monomicina.** Deoarece sînt *foarte toxice,* au *numai uz local* (topice, cutanate) și *pe cale orală,* pentru sterilizarea colonului, preoperator și în comă hepatică, în doza (la adult) de 4 g în prima zi și apoi 2 g/zi, timp de 3 zile. Uneori, neomicina se mai folosește și în infecții intestinale. În anumite cazuri de aplicări locale, aceste antibiotice se pot absorbi de pe plăgi întinse sau leziuni digestive, cu pericolul efectelor neuro- și nefrotoxice. Aplicarea locală, în urechea medie, de soluții cu neomicină (sau cu un alt aminoglicozid) poate afecta perechea a 8-a (hipoacuzie).

Spectinomicina (Trobicin). Este un aminoglicozid adecvat în *tratamentul infecției gonococice,* unde cu *o singură doză* de 2 g în injecție intramusculară o singură dată (la bărbat) sau 4 g/24 de ore (la femeie), se obține o vindecare în 93—95% din cazuri. Nu are acțiune asupra treponemei și deci nu poate masca un lues concomitent.

Gentamicina (Gentamycin, Garamycin). Este un aminoglicozid cu indicații utile în *infecțiile severe,* provocate de unii germeni, ca: *Ps. aeruginosa* (piocianic), membrii familiei *Enterobacteriaceae* și alți *bacili gramnegativi.* Este activă și față de *stafilococii rezistenți* la penicilina G și la meticilină. Într-o cercetare[63] pe 100 de tulpini de piocianic cercetate, noi am constatat o sensibilitate *in vitro* de 93% la gentamicină. Asocierea cu carbenicilină este favorabilă. Asocierea gentamicină+oxacilină, în tratamentul endocarditei stafilococice, este sinergică. Un efect sinergic (sau aditiv) se obține și în asocierea cu ampicilina, în cazul infecțiilor cu Proteus.

Gentamicina se administrează *pe cale intramusculară* sau *intravenoasă,* în *doză* de 3—5 mg/kilocorp/24 de ore, divizată în 3 prize la 8 ore. La doza maximă de 5 mg/kilocorp/zi, este ne-

Scanned with OKEN Scanner

cesar controlul nivelurilor serice, care nu trebuie să depășească 8—10 µg/ml, pentru a se evita efectele toxice (marginea terapeutică este aproape de cea toxică).

Gentamicina trebuie rezervată numai pentru *infecțiile severe* cu germeni sensibili: septicemii, endocardite, pneumonii. În meningitele cu bacili gramnegativi, tratamentul general cu gentamicină este insuficient, dată fiind pătrunderea slabă a gentamicinei prin bariera hematoencefalică (concentrații mai mici de 1 µg/ml, în L.C.R.). În astfel de cazuri, pe lîngă administrarea sistemică de 5 mg/kilocorp/zi, se recurge la administrarea de 5—10 mg (la adult) de gentamicină, *pe cale intrarahidiană* sau/și pe cale *intraventriculară*. Doza se poate administra în porțiuni de 4 mg la intervale de 18 ore. Administrarea intraventriculară permite obținerea de concentrații active în tot spațiul subarahnoidian[36].

Tobramicina. *Spectrul antibacterian* este similar cu acela al gentamicinei, avînd aceleași *indicații*. Este indicată în tratamentul infecțiilor cu *piocianic*, ținînd seama că 99% dintre cele 100 de tulpini cercetate de noi, s-au dovedit sensibile la tobramicină[63]; după alți autori, tobramicina ar fi de 2—8 ori mai activă față de piocianic, în comparație cu gentamicina. Asocierea cu carbenicilina este sinergică.

Doza și concentrațiile serice sînt similare cu ale gentamicinei, iar administrarea se face *pe cale intramusculară*. Tobramicina este indicată în *infecțiile severe* cu germeni rezistenți la gentamicină.

Amikacina. Este un derivat semisintetic al kanamicinei A, dar care are un *spectru antibacterian* mai larg, similar cu al gentamicinei. Este activă față de un număr mare de bacili gramnegativi, inclusiv Ps. aeruginosa, precum și față de stafilococi. Streptococii sînt însă rezistenți. Avantajul amikacinei constă în activitatea față de germenii rezistenți la gentamicină, din ce în ce mai frecvenți astăzi (25—50%, în unele țări). Comparativ cu gentamicina și tobramicina, amikacina este tot atît de eficace în *infecțiile severe cu bacili gramnegativi* și nu s-a dovedit nici mai puțin *ototoxică* sau *nefrotoxică* decît gentamicina[56]. Amikacina este indicată în infecțiile severe cu bacili gramnegativi, rezistenți la gentamicină. Între 6 și 11% din pacienți prezintă *reacții adverse*.

Doza, la adult, este de 1 g/zi, împărțită în 2 prize de cîte 500 mg. Nu se va depăși 1,5 g/24 de ore (la adult). Doza pe kilocorp/zi este de 15 mg.

Asocierea amikacină+carbenicilină este sinergică față de numeroase tulpini de *Ps. aeruginosa* și *Serratia marcescens*.

Sisomicina. Este un aminoglicozid cu un *spectru antibacterian* asemănător cu al gentamicinei. Este activă asupra unor *bacili gramnegativi*, rezistenți la gentamicină. Astfel, într-o cercetare pe 100 tulpini de *piocianic*, 97% au fost sensibili la sisomicină, față de 93% la gentamicină[48]. *Farmacocinetica* și *reacțiile adverse* sînt similare cu acelea ale gentamicinei. *Doza* este de 2—3 mg/kilocorp/zi *pe cale intramusculară*. Este indicată în *infecții severe*, rezistente la gentamicină.

Netilmicina. Este un nou aminoglicozid de semisinteză, obținut din *Micromonospora inyoensis*. Spectrul antibacterian este similar cu al gentamicinei. Este însă mai puțin activ *in vitro* față de piocianic (eficacitate în 77,8% din cazuri)[35]. Este mai puțin *nefrotoxic* (de 4 ori mai puțin decît tobramicina) și mai puțin *ototoxic*.

MACROLIDE

Acest grup cuprinde: *eritromicina, spiramicina, oleandomicina* și *carbomicina*. În uz curent, a rămas însă eritromicina și mai puțin, spiramicina (Rovamycine) și oleandomicina.

Scanned with OKEN Scanner

Eritromicina *(Eritromicină propionil, Eritromicină lactobionat).* Este membrul cel mai important al grupului. Are efect *bacteriostatic;* în funcție de concentrație poate fi și *bactericid.* Mediul optim de acțiune este alcalin (pH : 8). Se prezintă ca eritromicină-bază (formă activă biologic) și compuși, sensibili în mediul acid al stomacului, care îi inactivează în parte.

Compușii rezistenți în mediul acid: eritromicina-estolat, eritromicina propionil-ester și eritromicina succinat ester.

Eritromicina lactobionat se administrează *intravenos.*

Legarea de proteine este de 40%. Pătrunde slab în L.C.R. (5%). Are o bună difuziune în țesuturi, inclusiv în plămîn. Cea mai mare parte a antibioticului se elimină prin bilă (concentrații mari); restul se elimină prin urină și scaun.

Spectrul antimicrobian este asemănător cu al penicilinei G, dar mai larg decît al acesteia, cuprinzînd în plus stafilococi producători de beta-lactamaze, Mycoplasma, Chlamydia și Rickettsia (tabelul XXVI).

Eritromicina este indicată pentru a *înlocui penicilina la persoanele alergice* la acest antibiotic.

Indicații. Eritromicina este indicată în infecțiile cu coci grampozitivi (streptococi beta-hemolitici) și este antibioticul de elecție pentru tratamentul antibacterian al infecției difterice (sterilizarea bolnavilor și a purtătorilor de bacil difteric). Este deosebit de activă față de Listeria monocytogenes și este, de asemenea, antibiotic de elecție în tratamentul pneumoniilor cu *Mycoplasma pneumoniae,* ca și în pneumoniile cu *Legionella.* Este activă și în pneumoniile cu *Chlamydia* sau cu *Coxiella burnetii.* Este activă și față de anaerobi, fiind indicată și în profilaxia endocarditei, după extracții dentare septice.

TABELUL XXVI

Sensibilitatea in vitro a unor germeni față de eritromicină
(după H. Simmen și colab.)[55 bis]

Germeni	*CMI* (mg/l)	
	Medie	*Limite*
Str. pneumoniae	0,05	0,001—0,2
Str. pyogenes	0,04	0,005—0,2
Str. viridans	0,06	0,02—3,1
Str. faecalis	1,5	0,1—>100
Staph. aureus	0,4	0,005—>100
Staph. epidermidis	0,6	0,2—>100
Coryneb. diphteriae	0,02	0,006—3,1
Clostr. perfringens	0,8	0,1—6
Listeria	0,2	0,1—0,3
Bordetella pertussis	0,3	0,02—1,6
Neisseria gonorrhoeae	0,1	0,005—0,4
N. meningitidis	0,4	0,1—1,6
H. influenzae	3,1	0,1—6
Bacteroides fragilis	2,5	0,1—>100
Legionella pneumophila	0,2	0,1—0,5
Mycoplasma pneumoniae	0,005	0,001—0,02
Chlamydia	0,06	0,008—0,01
Actinomyces	0,06	0,008—0,25
Rickettsia	0,06	0,001—0,01

Eritromicina este netoxică și bine tolerată. *Reacțiile adverse* (puține și lipsite de gravitate): ușor disconfort digestiv, crește frecvența scaunelor (în terapia orală), subicter pasager (în tratamente prelungite cu doze mari). Perturbă foarte puțin flora digestivă.

Doza uzuală, la adult, este de 2 g/zi, administrată în 4 prize la 6 ore. Pe cale intravenoasă doza este de 300 mg (lactobionat de eritromicină) de 3 ori pe zi. Frecvent, se produc iritații venoase, care se pot atenua printr-o diluție mare a antibioticului și o perfuzie foarte lentă (60 minute).

În cursul tratamentului pot să apară *mutante rezistente* (mai ales în tratamente prelungite).

Josamicina (Wilprafen). Este un alt macrolid, izolat în 1966 din *Streptomyces josamyceticus,* cu un *spectru antimicrobian* similar cu al eritromicinei. *Doza* la adult: 1—2 g/zi; la copil: 30—50 mg/kilocorp/zi. Utilă în

Scanned with OKEN Scanner

infecțiile căilor aeriene superioare și pneumonii.

Oleandomicina și tricetyloleandomicina *(T.A.O.). Spectrul antibacterian* este asemănător cu al eritromicinei. *Reacțiile adverse* sînt mai frecvente. Au fost abandonate.

Spiramicina (Rovamycina). Are același *spectru antimicrobian* cu al eritromicinei. Are o mai bună difuziune în țesuturi, în special în sinusuri și în arborele respirator, fiind indicată în infecțiile căilor respiratorii și pulmonare. Unii autori au obținut rezultate bune în *toxoplasmoză*.

Rosaramicina. Este un macrolid mai activ decît eritromicina față de *germeni gramnegativi* și față de *Mycoplasma* și *Chlamydia*.

PEPTOLIDE

Din acest mic grup fac parte: *pristinamicina* (Pyostacin), *stafilomicina* și *virginomicina,* active față de cocii grampozitivi și gramnegativi și unii bacili grampozitivi și negativi.

Pristinamicina mai este în uz. Doza, la adult, este de 2—3 g/zi în infecții stafilococice rezistente la penicilina G.

POLIPEPTIDE

Acest grup cuprinde: *polimixina B* și *colistina (polimixina E), bacitracina* și *tirotricina.*

Polipeptidele nu sînt extrase din fungi, ci din bacterii din genul *Bacillus.* Ele prezintă o structură complexă, cu molecule mari și încărcate, ceea ce le împiedică de a avea o bună difuziune în L.C.R. (sub 10%), în tractul respirator, în ochi.

Polimixinele se extrag dintr-o bacterie, *Bacillus polymyxa,* fiind decapeptide ciclice, susținînd amine primare.

Polimixina B, polimixina E sau **colistina.** Cele 2 polimixine în uz acționează *bactericid,* dezorganizînd membranele celulare bacteriene prin combinația lor cu fosfolipidele din membrană.

Spectrul antibacterian este orientat spre bacili *gramnegativi, inclusiv bacilul piocianic.*

Polimixinele *nu se absorb pe cale intestinală,* formele orale de administrare fiind folosite în tratamentul infecțiilor intestinale localizate (dizenteria bacteriană) și pentru sterilizarea bacteriologică a intestinului în chirurgia colonului.

Pentru tratamentul sistemic se folosesc *formele injectabile: polimixina B sulfat* și *colistina (polimixina E),* ca derivat sulfometilanionic. Se administrează *intramuscular* sau *intravenos,* în doză de 2 mg/kilocorp/zi. Toleranță locală (intramusculară îndeosebi) nu este bună, fiind mai acceptabilă pentru colistină.

Polimixinele *se elimină* prin rinichi, unde se concentrează, realizînd uneori leziuni tubulare, deci sînt *nefrotoxice.* De asemenea, sînt și *neurotoxice:* parestezii, encefalopatie cu vertigo, ataxie.

Polimixina B, pe cale parenterală, se folosește foarte rar și în cazuri bine motivate (infecții cu piocianic rezistent la alte antibiotice), avînd în vedere posibilitatea apariției efectelor toxice. Pe cale digestivă, fiind neabsorbabilă, polimixina B se folosește în infecții intestinale (dizenterie), la adult în doza de 75—100 mg×4 ori/zi, fiind prezentată în tablete de 25 mg (250 000 U.).

Colistina (polimixina E) are un spectru antibacterian similar cu al polimixinei B, dar prezintă o mai bună toleranță locală. Se prezintă sub 2 forme de administrare:

— Pentru uz parenteral (intravenos, intramuscular, intrarahidian), se folosește metansulfonatul de colistină (Colymicine), la adult doza

Scanned with OKEN Scanner

fiind de 2—5 mg/kilocorp/zi sau 3 000 000 U.I./zi, divizată în injecții la 6—8 ore interval. Este indicată în septicemii și infecții urinare cu *Ps. aeruginosa* sau cu alți bacili gramnegativi sensibili. Reacții adverse: neurotoxice (parestezii peribucale și ale degetelor), erupții urticariene, leziuni renale.

Pentru uz l o c a l (digestiv), se folosește sulfatul de colistină *(Colimicin)*, sub formă de comprimate de 250 000 U.I. în tratamentul infecțiilor intestinale (nu se absoarbe). Doza este de 3 000 000—4 000 000 U.I./zi, la copil, pînă la 8 000 000 U.I./zi, la adult.

Bacitracina. A fost izolată în 1945 din *Bacillus subtilis*. Este activă față de bacterii *grampozitive* și *gramnegative*. Fiind *extrem* de *toxică,* nu se folosește pe cale parenterală, ci *numai în aplicări locale:* unguente și soluții de irigat și spălat cavități purulente (25 000 U.I. la 25 ml soluție fiziologică de NaCl).

Tirotricina. A fost izolată în 1939 din *Bacillus brevis*. Este activă față de coci și bacili *grampozitivi*. Este *foarte toxică* (efect hemolitic), motiv pentru care nu se folosește pe cale parenterală, ci numai extern, în *aplicări locale* (soluții, unguente).

ANTIBIOTICE CU STRUCTURI VARIATE

Lincomicina. Este un antibiotic izolat în 1962. *Spectrul antimicrobian* este asemănător cu al eritromicinei, avînd în plus avantajul activității pe anaerobii gramnegativi și o bună pătrundere tisulară, inclusiv în țesutul osos. Pentru acest motiv, dă rezultate excelente în *osteomielita stafilococică*. Toleranța este bună fiind practic netoxică. S-au observat totuși, ca reacții adverse *enterocolita mucomembranoasă,* uneori severă. Lincomicina este *indicată* în infecții cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice, în osteomielita stafilococică și în infecțiile cu anaerobi gramnegativi. *Doza,* la adult, este de 1,5—2 g/24 de ore.

Clindamicina. Este un derivat 7-cloro-7-deoxi de lincomicină, care tinde să înlocuiască cu totul lincomicina, avînd ca avantaje o mai *bună absorbție intestinală,* reacții adverse mai reduse și o activitate antibacteriană mai bună. Acționează prin inhibiția sintezei proteinelor bacteriene, prin legarea de ribosomii bacterieni.

Clindamicina se absoarbe bine pe cale digestivă, este metabolizată în ficat și se elimină inactivă prin rinichi. Are o bună penetrație tisulară (cu excepția L.C.R., chiar în cazul meningelor inflamate). *Doza,* la adult, este de 1—2 g/zi pe cale orală și 0,900—2,4 g/zi pe cale parenterală (intramuscular sau intravenos), divizată în 3—4 administrări.

Spectrul antibacterian este similar cu al lincomicinei.

Indicații: infecțiile cu anaerobi gramnegativi nesporulați, în special cu *Bacteroides fragilis,* frecvent întîlnit în septicemiile cu poartă de intrare genitală. Este ceva mai puțin activă pe speciile de *Clostridium* și pe cocii anaerobi; este activă pe stafilococi, pneumococi și streptococi.

Reacții adverse: diaree (în 20% din cazuri) sau *enterocolită mucomembranoasă* (10% din cazuri), cu evoluție uneori severă, cu scaune apoase, rectoragii, febră, leucocitoză, dureri abdominale, uneori perforație colonică. Colita poate persista 2—8 săptămîni, cu reversibilitate completă. S-au semnalat și cazuri letale. Enterocolita mucomembranoasă este provocată de exotoxina produsă de *Clostridium difficile,* rezistent la clindamicină și selectat prin tratamentul instituit. Terapia constă dintr-o re-

Scanned with OKEN Scanner

cunoaștere cît mai precoce, cu oprirea antibioticului, tratament suportiv general și, în unele cazuri, folosirea de corticoizi (local și sistemic, ca într-o colită ulceroasă).

Alte reacții adverse (mai rare): alergice (febră, erupție, eozinofilie), tromboflebită, granulocitopenie, hepatotoxicitate.

Novobiocina. Antibiotic cu un spectru asemănător cu al eritromicinei și acțiune *bacteriostatică.* Deoarece provoacă *reacții adverse* frecvente de tip alergic (erupții cutanate, febră, eozinofilie, icter, neutropenie), care apar la 50% dintre pacienți, acest antibiotic nu mai este utilizat. În țara noastră, a fost scos din nomenclatorul de medicamente.

Cicloserina *(Tebemicin).* Este un antibiotic de administrare *orală,* cu acțiune pe *bacilii gramnegativi, bacilul Koch* și alte *micobacterii.* Absorbția digestivă este bună. *Doza,* la adult, este de 0,500—1 g (2—4 comprimate)/24 de ore. Cicloserina produce efecte *neurotoxice* frecvente (somnolență, cefalee, excitație, convulsii, psihoze). Este un *tuberculostatic de rezervă,* ieșit din uz.

Vancomicina. Este un antibiotic *bactericid,* cu spectru îngust, utilizat ca *antistafilococic.* Structural, nu se înrudește cu nici un alt antibiotic. Nu se absoarbe pe cale digestivă. Se administrează *numai intravenos,* în doză de 1 g la 12 ore, la adult (maximum 1 g la 8 ore). La copil, doza este de 25—40 mg/kilocorp/zi. În afară de infecții stafilococice, rezistente la cefalosporine și peniciline, se mai folosește în endocarditele cu enterococ și în alte infecții severe cu coci grampozitivi.

Reacții adverse: efecte neurotoxice (perechea a 8-a) și nefrotoxice (rare, mai ales la persoane cu insuficiență renală).

Acidul fusidic *(fucidina).* Este un antibiotic steroidian, *bacteriostatic,* foarte activ pe bacteriile grampozitive, avînd un *spectru antibacterian* similar cu al eritromicinei și lincomicinei. Are absorbție bună pe cale orală (nu există forme injectabile). Doza, la adult, este de 1,5 g/24 de ore. Nu are efecte toxice generale.

Fosfomicina. Este un antibiotic activ pe *stafilococi* penicilinorezistenți, alți coci grampozitivi și germeni gramnegativi. Pătrundere bună în L.C.R. și țesutul osos.

RIFAMICINE

Rifamicinele (A, B, C, D, E, O, S), izolate în 1957, sînt metaboliți naturali aparținînd actinomicetului *Nocardia mediteranei.* Dintre rifamicine, numai 2 au intrat în uz clinic.

Rifamicina S.V. (Rifocin). Intrată în uz în 1963, s-a dovedit un antibiotic foarte activ față de *cocii grampozitivi* și față de *bacilul Koch.* Se elimină 80% prin bilă, unde realizează concentrații de 100 de ori mai mari decît în sînge, ceea ce l-a făcut util, în administrare parenterală în infecții biliare (500 mg la 8 ore). Deoarece concentrațiile serice obținute după administrarea per os sînt prea reduse, acest antibiotic a fost folosit mai rar, parenteral sau în aplicații locale.

Rifampicina *(Rifampicină, Sinerdol,* Rifampin, Rifadin, Rimactan). Este un derivat hidrazonic al rifamicinei S.V., sintetizat în 1965, cu o *bună absorbție pe cale digestivă* și care a intrat de atunci în uz larg, datorită unor calități farmacologice și terapeutice deosebite.

Spectrul antibacterian este larg cuprinzînd micobacterii (bacilul Koch), numeroși coci grampozitivi și gramnegativi, Chlamydia și unii anaerobi. Activitatea antimicrobiană în *tuberculoză* s-a dovedit excepțională, avînd o foarte bună penetrație în granuloamele tuberculoase și intraleucocitar, contribuind la sterilizarea rapidă a focarelor tuberculoase și scurtînd tratamentul tuberculozei de la 18—24 luni, la cîteva luni. În același timp, rifampicina este, probabil, cel mai ac-

Scanned with OKEN Scanner

tiv *antistafilococic* cunoscut (după Sabath, cel mai activ din 65 antibiotice testate pe stafilococ).

Acțiunea *bactericidă* se exercită și față de microorganismele intracelulare, aflate în neutrofile și în macrofage, unde pătrunde distrugînd germenii ingerați de acestea (datorită liposolubilității). Activitatea intrafagocitară a rifampicinei s-a dovedit extrem de prețioasă pentru tratamentul sterilizant al infecțiilor cu caracter granulomatos: tuberculoză, bruceloză, lepră și altele similare.

Mecanismul de acțiune a rifampicinei este unic și constă din inhibiția specifică a polimerazei ARN bacteriene, enzimă responsabilă pentru transcripția ADN, importantă pentru metabolismul și multiplicarea agentului microbian. Această acțiune a rifampicinei nu afectează însă ARN celular al organismului-gazdă.

Rifampicina *se absoarbe bine pe cale orală* (timpul de înjumătățire în ser: 3 ore) și are o *bună pătrundere tisulară,* realizînd niveluri bune terapeutice în: plămîni, bronhii, pleură, alte cavități seroase, bilă, urină. Peste 40% din rifampicină *se elimină prin bilă* (unde realizează concentrații mari), iar restul *prin urină* (care capătă o culoare portocalie).

Indicația principală a rifampicinei este *tuberculoza,* fiind un *antituberculos major,* unde, în asociere cu izoniazida, scurtează considerabil durata tratamentului, acționînd atît asupra bacililor Koch extracelulari, cît și asupra acelora aflați intracelular, în macrofage. Alături de izoniazidă și de streptomicină, rifampicina contribuie la sterilizarea cavernelor și a focarelor cazeoase solide.

Rifampicina nu poate fi circumscrisă numai la activitatea tuberculostatică (cum s-a considerat un timp), ci are numeroase *alte indicații clinice, în infecții netuberculoase*[50], și anume: infecții stafilococice (septicemii, meningite, pneumonii, osteomielită, endocardită); bruceloză și alte infecții cu caracter granulomatos; trahomul și uretrite cu Chlamydia, lepra, șancroidul, listerioza, legioneloza, leishmanioza; infecții digestive și urinare cu bacili gramnegativi (enterobacteriaceae). Rifampicina mai este folosită și în sterilizarea stării de purtător de: meningococ, stafilococ auriu, H. influenzae.

Doza. Rifampicina se administrează numai pe cale orală (capsule de 150 mg). Doza medie, la adult: 600—900 mg/zi (maximum 1 200 mg). Un dezavantaj important al rifampicinei constă în emergența rapidă a rezistenței (de tip streptomicinic), cu selectarea de mutante rezistente, ceea ce recomandă utilizarea cu prudență a acestui antibiotic, de preferință în cure scurte și în asociere cu alt antibiotic (pentru a preveni eșuarea tratamentului).

Rifampicina trece prin bariera placentară și se recomandă a nu fi administrată în cursul sarcinei.

Reacțiile adverse sînt variate și frecvente (!). Rifampicina colorează în oranj lichidele din corp (salivă, sudoarea, lacrimi), precum și urina. Determină frecvent reacții alergice, cu variate manifestări: febră medicamentoasă de tip gripal, în 10—15% din cazuri, erupții cutanate, eozinofilie și hepatită medicamentoasă cu sau fără icter (8—10%), cu teste de citoliză pozitive. Tot printr-un mecanism imun, se explică și apariția altor reacții adverse, ca: insuficiență renală acută (adesea este necesară hemodializa!)[14], anemie, leucopenie, trombocitopenie, artralgii, tulburări digestive. Reacțiile adverse, cu mecanism imunoalergic, apar mai frecvent, în cazul unui tratament intermitent sau de noi tratamente, precum si la doze mari (900—1 200 mg/zi). Hepatopatia rifampicinică, icterică sau anicterică, trebuie urmărită cu atenție clinic și prin teste biochimice, iar anti-

Scanned with OKEN Scanner

bioticul sistat. De asemenea, anemia și trombocitopenia sînt considerate ca expresia unei reacții imune, ca și insuficiența renală acută (uneori fatală) și celelalte reacții adverse. Rifampicina a fost incriminată și ca o cauză de imunosupresie (fără semnificație clinică însă).

Numeroase *interacțiuni nefavorabile* sînt citate cu alte medicamente, ca: antidiabetice orale, digitalice, cumarinice, corticosteroizi, pilule anticoncepționale.

CLORAMFENICOLI

Cloramfenicolul. Antibiotic cu o situație unică printre antibiotice (posedă un nucleu nitrobenzenic) a fost izolat în 1947 din *Streptomyces venezuelensis,* sub denumirea de cloromicetină. În 1950, a fost sintetizat, cu denumirea actuală.

Modul de acțiune constă din inhibarea sintezei proteinelor bacteriene, la nivelul ribosomilor. Este *bacteriostatic* (față de H. influenzae este bactericid).

Cloramfenicolul *se absoarbe rapid și complet pe cale digestivă* și are o *foarte bună difuzibilitate* în țesuturi și în fluidele organismului (cu excepția bilei). Pătrunderea în L.C.R. este foarte bună, realizîndu-se 30—50% din concentrația sanguină. Cloramfenicolul este *metabolizat în ficat* de către glicuronil-transferază; nou-născuții nu posedă această enzimă în primele săptămîni ale vieții, realizînd o gravă intoxicație: „sindromul cenușiu". *În urină,* se elimină sub formă de compuși inactivi în proporție de 80—90% din doză și numai în 5—15% în forma activă. Este eficace în condiții larg variate de pH, de la 2—9. Pătrunde bine și se concentrează în limfatice.

Spectrul antimicrobian este larg cuprinzînd: bacterii (aerobe și anaerobe) grampozitive și gramnegative, spirochete, leptospire, actinomicete, micoplasme, chlamidii, rickettsii.

Indicațiile sînt restrînse, ținînd seama în special de efectul supresiv pe măduva osoasă. Din această cauză, cloramfenicolul este înlocuit cu alte antibiotice, la care germenii respectivi sînt sensibili. Indicațiile actuale: febra tifoidă (cu bacili tifici sensibili la cloramfenicol) și alte salmoneloze sistemice, meningitele purulente (cu germeni sensibili) și abcese cerebrale, ținînd seama de buna pătrundere în L.C.R. și în sistemul nervos central. Cloramfenicolul este ferm indicat în meningita cu *Haemophilus influenzae* rezistent la ampicilină. Cloramfenicolul asociat cu ampicilină este indicat în tratamentul inițial al unei meningite purulente cu bacili grampozitīvi. Infecțiile cu anaerobi constituie o altă indicație, în lipsa clindamicinei, inclusiv infecția cu *Bacteroides fragilis*[62]. Cloramfenicolul este eficace în rickettsioze (în lipsa tetraciclinelor).

Doza, la adult, pe cale orală este de 2—3 g/24 ore. Forma de administrare parenterală (cloramfenicol hemisuccinat de Na) nu conferă nici un avantaj.

Cloramfenicolul *nu trebuie utilizat în infecții cu coci* (streptococi, pneumococi, stafilococi), în care pot fi utilizate alte antibiotice cu reacții adverse mai reduse.

Reacții adverse. Cea mai gravă este efectul supresiv pe măduva osoasă. Se deosebesc 2 forme de acțiune toxică: una care ține de doză și alta care ține de o stare de sensibilizare înnăscută (idiosincrazie). Primul tip de pancitopenie apare cînd doza zilnică este prea mare (4 g/24 de ore). Efectul constă din: anemie, leucopenie, trombocitopenie, reticulocitopenie și creșterea sideremiei. Acest tip de pancitopenie este uzual reversibil, dacă este depistată la timp și dacă administrarea de cloramfenicol este oprită. În acest scop, controlul hematolo-

Scanned with OKEN Scanner

gic regulat, la cîteva zile, este obligatoriu. Al doilea tip de pancitopenie (prin idiosincrazie), care nu depinde de doză, apare foarte rar (1 : 50 000) și tardiv (după 2 luni de la încetarea tratamentului) și este ireversibilă și fatală.

Alte reacții adverse: „sindromul cenușiu" la nou-născuți (prin incapacitatea ficatului de a face glicuronoconjugarea); diaree (prin disbacterie), suprainfecții cu Candida; fenomene de sensibilizare (erupții, febră, nevrită optică). Cloramfenicolul prelungește timpul de protrombină și potențează acțiunea antidiabeticelor orale.

Tiamfenicolul. Este un antibiotic cu structură asemănătoare și cu un *spectru antimicrobian* similar.

Doza: 1,5—3 g/zi la adult, și 20—30 mg/kilocorp/zi, la copil. Avantajul față de cloramfenicol, este acela că *nu s-a semnalat* pînă acum (după autorii europeni) *nici un caz de aplazie medulară* ireversibilă (după 26 000 000 tratamente cu tiamfenicol). După Bittner, tiamfenicolul ar trebui să înlocuiască cloramfenicolul (ținînd seama și de buna lor acțiune pe anaerobi)[12].

TETRACICLINE

Familia tetraciclinelor, formată din *tetracicline naturale* (de extracție) și *tetracicline de sinteză,* cuprinde mai multe antibiotice orale și anume: *clortetraciclina, oxitetraciclina, demetilclortetraciclina, metaciclina, doxiciclina* și *minociclina*. Pentru uz intravenos este *rolitetraciclina.*

Clortetraciclina (denumită și aureomicină) a fost descoperită în 1948, extrasă din *Streptomyces aureofaciens.*

Tetraciclinele de sinteză, introduse treptat, s-au caracterizat prin următoarele *avantaje:* eficacitate în doze mai mici (200 mg/zi), timp de înjumătățire îmbunătățit (mai lung), enterosolubilitate mai bună și mai puține reacții adverse. În plus, *minociclina,* cea mai recentă, se arată activă față de stafilococii rezistenți la celelalte tetracicline, precum și față de *Nocardia asteroides.* Toleranța mai bună a tetraciclinelor de sinteză se explică printr-o mai bună enterodifuzibilitate, numai 10% din ele rămînînd neabsorbite în intestin, în timp ce vechile tetracicline lasă în intestin o mare proporție de antibiotic, ceea ce explică frecvența reacțiilor adverse pe intestin (enterocolite stafilococice și mucomembranoase), după aceste tetracicline.

Mod de acțiune și proprietăți farmacologice. Tetraciclinele acționează inhibînd sinteza proteinelor prin legarea de ribozomii bacterieni. Efectul este *bacteriostatic.* Absorbția pe cale digestivă este bună, dar incompletă (60%) pentru vechile tetracicline și mai bună (90%) pentru tetraciclinele noi de sinteză. Absorbția este perturbată de administrarea concomitentă de gel de hidroxid de aluminiu, de săruri de calciu și magneziu, de preparate cu fier. Noile tetracicline de sinteză — *metaciclina, doxiciclina* și *minociclina* — au un T_{50} mai lung, în comparație cu vechile tetracicline, ceea ce permite o administrare la intervale mari (12—24 de ore). Tetraciclinele au o bună difuziune tisulară (raportul plămîn/ser este de 100%) și realizează concentrații înalte în bilă (de 5—10 ori mai înalte decît cele serice). Ele sînt metabolizate în ficat. Se elimină primar prin urină și puțin prin fecale, în afară de *doxiciclină,* care se elimină predominant prin fecale. Pătrunderea în L.C.R. este slabă (sub 10%) și nu crește în cazul meningitelor inflamate. Trec prin placentă și se elimină prin lapte.

Spectrul de activitate este larg, cuprinzînd o gamă variată de germeni; bacterii grampozitive și gramnegative, spirochete, treponeme, leptospire, micoplasme, ricketsii, chlamidii,

Scanned with OKEN Scanner

precum și Entamoeba histolytica. Există o *rezistență încrucișată* între membrii familiei tetraciclinelor cu unele excepții pentru *minociclină*. De reținut că, în ultimii ani, a crescut proporția de bacterii rezistente la tetraciclină: stafilococi, streptococi betahemolitici, pneumococi, bacili dizenterici.

Indicații principale: pneumonii și bronșite bacteriene, cu germeni sensibili (domeniu în care concurează cu ampicilina și cotrimoxazolul), infecții cu Mycoplasma, infecții cu Chlamydia (ornitoza), rickettsioze, trahomul, uretrita cu incluzii, limfogranulomatoza venerianã, spirochetoze (lues, febra recurentă, leptospiroze), bruceloză, antrax, holeră, actinomicoză, amibiaza intestinală. Tetraciclinele sînt active, utile și necostisitoare în tratamentul infecțiilor urinare cu germeni sensibili (nu însă la gravide și la copilul sub 12 ani). Este necesar să se mențină un pH acid al urinii, în care tetraciclinele acționează mai bine.

Tetraciclinele nu sînt indicate în tratamentul infecțiilor stafilococice, streptococice și pneumococice.

Tetraciclinele se administrează *pe cale orală*. Pentru tetraciclinele naturale *(Tetraciclină), doza* este de 1,5—2 g/24 de ore (nu se va depăși 2 g). Pentru *demetilclortetraciclină* (Demetetra), *doza* la adult este de 150—300 mg la 6 ore. *Doxiciclina* (Vibramycin) se administrează într-o doză inițială de 100 mg, urmată de 100 mg la fiecare 12—24 ore (absorbție 95% din care 80% în prima oră). *Metaciclina* (Rondomycin) se administrează în doză de 150 mg la 6 ore. *Minociclina* (Minocin) se administrează în doză inițială de 200 mg, urmată de cîte 100 mg la 12 ore.

Tetraciclinele nu se administrează intramuscular (sînt dureroase și absorbția este slabă). *Rolitetraciclina* (*Solvocilin**, Reverin), în flacoane de 300 mg, se administrează pe cale *intravenoasă*, 2—3 flacoane/24 de ore la adult. De asemenea, *doxiciclina* (Vibramycin) se administrează *intravenos*, fiind prezentată în fiole a 100 mg, doza fiind de 200 mg în prima zi și apoi 100 mg/zi.

Tetraciclinele nu se administrează la gravide și la copii sub 12 ani. La gravide, s-au observat cazuri de hepatotoxicitate, uneori fatale. Un alt risc îl constituie depunerea de tetraciclină în dinții în dezvoltare și în oase, determinînd tulburări de creștere osoasă și discromii dentare.

Reacții adverse: disbacterii și micoze digestive și anovaginale; efecte de fotosensibilizare; fenomene alergice (febră, erupții, eozinofilie); tulburări vestibulare cu vertigo (minociclina); creșterea ureei la cei cu insuficiență renală, acidoză.

Accidente mai rare: degenerescență grasă acută a ficatului (mai ales la depășirea dozei de 2 g și la gravide); creșterea presiunii intracraniene (la copii). După ingestia de tetraciclină învechită, poate să apară sindromul Fanconi (greață, vărsături, acidoză și aminoacidurie).

NITROFURANI

Nitrofuranii reprezintă o clasă de compuși sintetici de nitrofuraldehidă cu acțiune *bactericidă* și cu un spectru antibacterian, cuprinzînd germeni grampozitivi și gramnegativi. Există 3 compuși în uz.

Furazolidona *(Furazolidon,* Furoxon). Este un compus de nitrofurani, care *nu se absoarbe pe cale digestivă* (decît minimal), asigurînd concentrații mari intestinale. Este indicat în *dizenteria bacteriană* și în alte infecții intestinale cu germeni sensibili.

* În țara noastră, a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente din 1987.

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare: comprimate de 100 mg. *Doza,* la adult, este de 400—600 mg, în 4 prize la 6 ore; la copil, doza este de 7—10 mg/kilocorp/zi.

Nitrofurantoina *(Nitrofurantoin,* Furadantin). Este singurul compus nitrofuranic, care *se absoarbe* mulțumitor *pe cale digestivă,* fiind indicat în *infecții urinare.* Deoarece nivelurile serice atinse sînt totuși joase, este mai puțin indicat în infecțiile urinare superioare (parenchimatoase).

Spectrul antibacterian: Esch. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus mirabilis și Proteus indolpozitiv (spp), Serratia.

Doza, la adult, este de 200—400 mg/zi (în 4 prize la 6 ore). În tratamente prelungite, se reduce doza. S-au comunicat rezultate bune, în supresiunea infecțiilor urinare, prin ingerarea zilnic, la culcare, a unei doze de 50 mg sau de 100 mg de nitrofurantoină.

Nitrofurazona (Furacin, Nitrofural). Se absoarbe minimal pe cale digestivă. Se utilizează *numai local* în instilații, soluții otice, unguente.

Reacții adverse *(ale nitrofuranilor):* tulburări digestive, pneumonie medicamentoasă (de sensibilizare), fibroză pulmonară și alte reacții alergice (erupții, febră, icter colestatic). Grave sînt polinevritele periferice cu parestezii și paralizii, care trebuie depistate la timp, deoarece sînt ireversibile (dacă se continuă tratamentul).

SULFAMIDE

Din cele peste 5 000 de sulfamide, încercate din 1935 și pînă astăzi[65], au intrat în uz numai cîteva zeci, iar în ultimele decenii domeniul lor de aplicare s-a restrîns tot mai mult, fiind înlocuite în mare parte cu antibiotice sau cu cotrimoxazol (sulfametoxazol+trimetoprim).

Sulfamidele acționează *bacteriostatic,* printr-un mecanism competitiv pentru acidul paraaminobenzoic, metabolit esențial al multor bacterii, inhibînd sinteza de dihidropteroat.

În funcție de *absorbția* lor *pe cale digestivă,* se disting 2 mari categorii:

a) *Sulfamide absorbabile,* cu acțiune generală (majoritatea sulfamidelor).

b) *Sulfamide neabsorbabile* de „tip intestinal", care se absorb în cantități minimale (formosulfatiazol 10%; ftalilsulfatiazol 5%; succinilsulfatiazol 5%; sulfaguanidina 10%). Concentrațiile intestinale, care se obțin cu aceste sulfamide, sînt foarte mari; 80—200 mg/100 g de materii fecale.

Sulfamide absorbabile. Aceste sulfamide au o *foarte bună dijuziune în organism.* Ele pătrund *în L.C.R.,* în proporție de 80% față de concentrația sanguină, iar în exsudatele seroase în proporție de 50—75%.

Sulfamidele se împart, în funcție de *viteza de eliminare* din organism (T_{50}=timpul de înjumătățire), în următoarele grupe:

1) *Sulfamide cu eliminare rapidă* (T_{50}=4—6 ore): *sulfatiazol, sulfafurazol* sau *sulfizoxazol (Neoxazol,* Gantrisin), *sulfacetamida, sulfametazina.* Doza, la adult, este de 4—6 g/zi, divizată în prize la 6 ore. Dintre acestea, sulfatiazolul este considerat depășit, fiind scos din 1978 din nomenclatorul de medicamente de uz uman din țara noastră. Sulfizoxazolul se elimină cel mai rapid.

2) *Sulfamide cu eliminare mijlocie* sau *sulfamide semi-retard:* (T_{50}=10—16 ore); *sulfafenazol (Sulfafenazol,* Orisul, Plisulfan), *metoxazol* (Gantanol), *sulfamoxol* (Sulfuno), *sulfametazina, sulfadiazina, sulfamerazina.* Doza, la adult, este de 2 g în prima zi și cîte 1 g în zilele următoare (împărțite în 2 prize la 12 ore).

Scanned with OKEN Scanner

3) *Sulfamide cu eliminare lentă* de tip *retard* (T_{50}=24—48 de ore): *sulfadimetoxina* (Madribon), *sulfametoxidiazina (Sulfametin,* Bayrena, Dulana), *sulfametoxipiridazina* (Lederkin). Doza, la adult, este de 1 g în prima zi și 0,5 g/zi, în zilele următoare.

4) *Sulfamide cu eliminare foarte lentă* sau *ultra-retard* (T_{50}=100—200 de ore): *sulfadoxina,* denumită și *sulfordimetoxina sau sulfadimetoxipiridazina* (Fanasil), și *sulfalena,* denumită și *sulfametoxipirazina* (Kelfizin, Longum). O singură priză de 2 g la adult permite menținerea în organism a unei concentrații bacteriostatice timp de o săptămînă. Pentru tratamente prelungite se continuă cu 1 g pe săptămînă.

Alegerea unei sulfamide. Pentru boli acute (meningite, septicemii, pneumonii), se recurge la sulfamidele cu acțiune rapidă (absorbție și eliminare rapidă), în timp ce sulfamidele cu eliminare și acțiune lente sînt indicate în infecții cronice sau în scopuri profilactice.

Indicațiile actuale ale sulfamidelor s-au restrîns mult, fiind înlocuite oriunde este activ un antibiotic, cu acesta. Astfel, în infecția meningococică, sulfamidele au fost înlocuite de penicilină (mai activă și practic netoxică), iar în infecțiile urinare și în dizenterie sînt mult depășite de cotrimoxazol. O indicație a sulfamidelor a rămas *nocardioza.* Ca adjuvante în asociere cu antibiotice, sulfamidele se mai folosesc în *morvă* și în *pestă.* Sulfamidele ultra-retard (Fanasil) s-au folosit în *profilaxia holerei.*

Asocieri cu alte produse. Sulfapirimidina* asociată cu *pirimetamina* se utilizează în toxoplasmoză. *Sulfadoxina* (Fanasil) este asociată cu *pirimetamina* (Daraprim) în același medicament (Fansidar), folosit în malaria rezistentă la clorochină. Un comprimat din acest medicament (Fansidar) conține 500 mg *sulfadoxină* și 25 mg *pirimetamină.* O singură doză de 2—3 comprimate, la adult, administrate în 24 de ore, vindecă malaria în formă comună, inclusiv formele rezistente la clorochină.

Sulfalena (Kelfizin, Longum) este asociată cu *pirimetamina* (Daraprim) în același medicament (Antemal), în aceleași proporții și cu aceleași indicații ca și asocierea anterioară (Fansidar).

Pentru asocierea *sulfametoxazol+trimetoprim* vezi pag. 188.

Sulfamide neabsorbabile *(de tip intestinal). Sulfaguanidina* (în multe țări abandonată, inclusiv în țara noastră) și *ftalilsulfatiazolul (Ftalilsulfatiazol)*,* în doză zilnică de 4—6 g la adult sînt depășite. O singură sulfamidă de tip intestinal *salazosulfapiridina* sau *sulfasalazina* (Salazopyrin), un compus particular din sulfapiridină cu diazomină și acid salicilic, este folosită cu succes în tratamentul colitei ulceroase. Recent (1980), s-a demonstrat că efectul terapeutic este datorit, de fapt, eliminării în organism de acid-5-aminosalicilic.

Sulfamide de uz local. *Mafenidul* (Sulfamylon, Marfanil), cu acțiune pe bacterii aerobe și anaerobe, se utilizează *local,* în creme 10%, pulverizări sau spray în arsuri sau în plăgi infectate. Aplicarea locală de sulfamide nu este recomandabilă, dat fiind potențialul lor alergizant important (decît în cazuri strict necesare.). Produsul este activ și în prezența puroiului.

Reacții adverse. Sulfamidele produc frecvente și uneori importante reacții adverse. *Tulburările digestive* (greață, vărsături) se explică prin iritația mucoasei gastrice. În caz de diu-

* Toate sulfamidele acționează sinergic cu 2—4 diaminopirimidinele.

* În țara noastră, a fost scos din nomenclatorul de medicamente din 1985.

Scanned with OKEN Scanner

reză scăzută, în special în urina acidă, cristalele de sulfamidă se pot precipita în tubii renali, realizînd un *blocaj* renal. Pentru prevenirea acestui accident, se recomandă hidratare adecvată și alcalinizare cu bicarbonat de sodiu. Efectul *supresiv asupra măduvii osoase* explică apariția de anemie și icter hemolitic; alteori, anemia poate fi în relație cu deficiența în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Reacțiile alergice sînt cele mai frecvente, constînd din: febră medicamentoasă, erupții de tip eritem polimorf sau eritem nodos, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson[6] sau afectări vasculare de tipul periarteritei nodoase. Contactul prelungit cu organismul crește frecvența acestor reacții (sulfamidele retard și ultra-retard).

COTRIMOXAZOL

O asociere de sulfamidă cu un alt compus (trimetoprim), denumită *cotrimoxazol,* ocupă un loc separat și o poziție importantă în chimioterapie. Asocierea constă din *sulfametoxazol* (400 mg) și *trimetoprim* (80 mg) pe comprimat *(Tagremin,* Septrin, Bactrim, Biseptol). Comprimatele pentru copii conțin 100 mg de sulfametoxazol și 200 mg de trimetoprim.

Aceste substanțe se potențează reciproc realizînd o dublă blocadă a metabolismului folat bacterian și determinînd astfel, printr-o acțiune sinergică, un *efect bactericid.* Rezistența microbiană este mai puțin probabil să apară în comparație cu sulfamidele. Produsul este net superior sulfamidelor și ca activitate antimicrobiană, înlocuindu-le în mare parte.

Spectrul antimicrobian este larg, cuprinzînd: numeroși germeni grampozitivi (streptococi, stafilococi), bacili gramnegativi (Esch. coli, H. influenzae, Enterobacter, Klebsiella, toate speciile de Proteus, Shigella, Salmonella), vibrionul holeric, Neisseria, Bordetella, Pneumocystis carinii[58]. Sînt rezistenți: Ps. aeruginosa și M. tuberculosis.

Indicații: septicemii, meningite, infecții respiratorii, infecții urinare, dizenterie, febră tifoidă, bruceloză etc.

Are o *absorbție* bună și o *difuzibilitate* bună în organism.

Doza, la adult, este de 4 comprimate/zi, în două prize a cîte două comprimate la 12 ore; numai în infecții severe se pot administra cîte 2 comprimate la 8 ore. Recent, s-a obținut și o formă injectabilă în fiole de 5 ml (Bactrim i.v. infusion), conținînd 80 mg trimetoprim și 400 mg sulfametoxazol, sau flacon de 10 ml (Septra i.v. infusion), conținînd 160 mg trimetoprim și 800 mg sulfametoxazol, pentru administrat în infecții severe sau cu intoleranță digestivă.

SULFONE

Se folosesc în *lepră.* Un produs frecvent folosit pe cale orală este *diafenilsulfona,* denumită și *dapsona* sau *DDS* sau *sulfona-mamă* (Disulone), avînd formula 4-4'-diaminodifenilsulfona. Este foarte activă față de *bacilul leprei* și activă față de numeroși germeni grampozitivi și gramnegativi.

Indicații: lepra, dermatita herpetiformă, toxoplasmoza, maduromicoza. La sulfone, se asociază rifampicina (600 mg/24 de ore), care are o acțiune bactericidă (în tratamentul leprei).

CHINOLONE

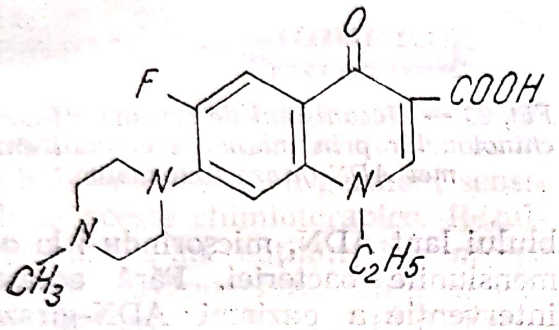
În ultimii ani, s-a constituit o nouă familie de chimioterapice cuprinzînd *compuși 4-chinolonici.* Capul de serie al familiei este *acidul nalidixic,* descoperit în 1962 și folosit de atunci cu succes în tratamentul infecțiilor urinare. Pornind de la structura acestuia (vezi fig. 22), s-au sintetizat noi derivați, ca: *acidul oxoli-*

Scanned with OKEN Scanner

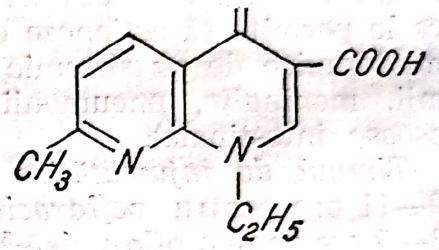
nic, acidul pipemidic, acidul piromidic, cinoxacina, tioxacina, rosoxacina etc. Acești derivați au un spectru antimicrobian similar, cu concentrații urinare mai înalte, dar care nu s-au impus în mod deosebit.

Nucleul comun este *4-oxo-1, 4-dihidrochinoleina*, de unde și denumirea prescurtată *4-chinolone*, astăzi în uz.

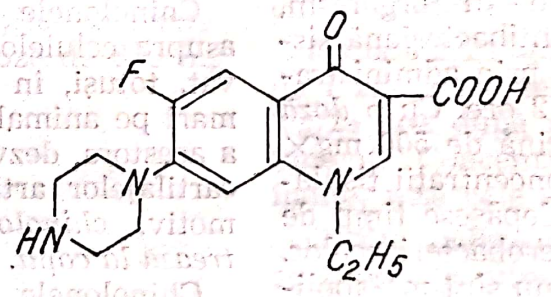
Progresul decisiv s-a obținut prin introducerea unui atom de *fluor* în structura acidului de bază, modificare care lărgește spectrul antibacterian către germenii grampozitivi, în timp ce inelul piperazinic este responsabil de activitatea asupra piocianicului. Au apărut astfel următorii *derivați fluorați de 4-chinolone: norfloxacina, ofloxacina, enoxacina, pefloxacina, ciprofloxacina.* Acești derivați fluorați sînt cu mult superiori ca activitate celorlalți compuși chinolonici. Astfel, *enoxacina* este de 20 de ori



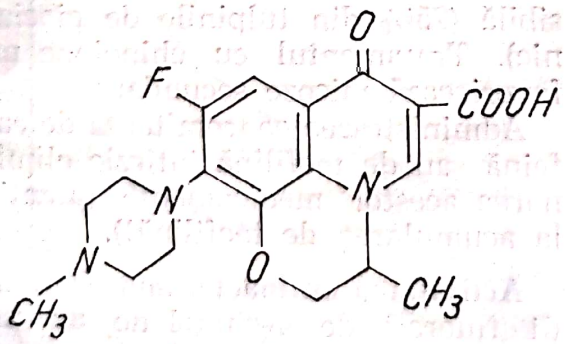
Pefloxacină



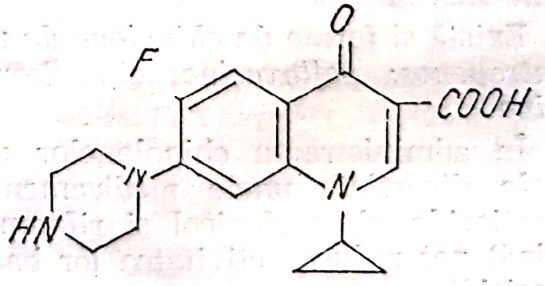
Acid nalidixic



Norfloxacina



Ofloxacina



Ciprofloxacina

Fig. 22. — Formula chimică structurală a unor chinolone.

Scanned with OKEN Scanner

mai activă decît acidul nalidixic, iar *ciprofloxacina* este de 5—6 ori mai activă decît *enoxacina,* față de tulpinile de Shigella. *Ciprofloxacina* pare a fi cel mai puternic antipseudomonadic cunoscut, fiind de 50—100 de ori mai activă decît carbenicilina față de piocianic.

Alte modificări ale structurii chimice le conferă acestor derivați fluorați calității farmacocinetice prețioase. Ei au o *absorbție digestivă* bună sau foarte bună (45—100%), o bună *biodisponibilitate,* iar difuzarea tisulară este excelentă (cea pulmonară și osoasă sînt egale cu cea serică), ceea ce le permite să acționeze ca și chimioterapice de uz sistemic (septicemii, meningite, pneumonii, infecții osoase, intestinale).

Timpul de înjumătățire este de 9—11 ore pentru *pefloxacină* și de 3—5 ore pentru *ofloxacină*[25] și *ciprofloxacină.* Avînd o eliminare lentă, aceste chinolone realizează *niveluri înalte* și prelungite în organism, avînd o activitate antibacteriană sistemică foarte bună, prin administrarea la interval de 12 ore. Cu o *doză* orală de ciprofloxacină de 500 mg× 2/24 ore, se obțin concentrații tisulare suficiente, care depășesc timp de 9 ore CMI_{90} a enterobacteriaceelor.

Derivații fluorați nu sînt metabolizați în organism; *eliminarea* lor, în cea mai mare parte, se face în formă activă prin urină și mai puțin prin bilă și scaun.

Există și forme de *chinolone de uz intravenos: pefloxacina, ciprofloxacina.*

În administrarea chinolonelor pe *cale digestivă,* unele medicamente (antiacide, cloramfenicol și rifampicină) pot reduce activitatea lor bactericidă.

Mod de acțiune. Chinolonele acționează *bactericid,* inhibînd *giraza* (o topoisomerază), o enzimă de importanță vitală pentru bacterii. Această enzimă intervine în replicarea ADN bacterian, efectuînd modificări de conformație a acestuia, printr-o supraspiralare („supercoiling") a dublului lanț ADN, micșorîndu-l la dimensiunile bacteriei. Fără această intervenție a enzimei ADN-girază, multiplicarea bacteriei nu mai este posibilă și aceasta piere (fig. 23).

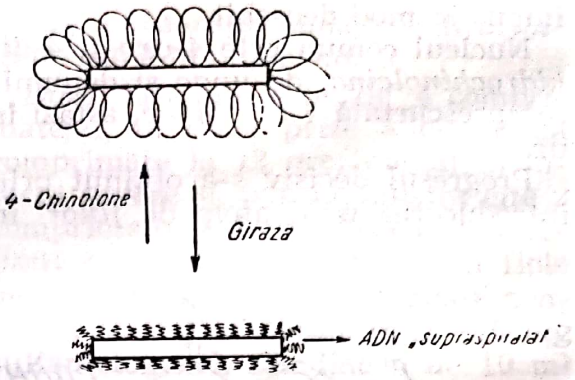


Fig. 23 — Mecanismul de acțiune a fluorochinolonelor prin inhibarea acțiunii enzimei ADN-giraza (schematic).

Chinolonele nu au efect nociv asupra celulelor umane. S-au observat, totuși, în experimente cu dozemari pe animale, în faza de creștere a acestora, dezvoltarea de leziuni ale cartilajelor articulare. Pentru acest motiv, *chinolonele nu se administrează la copii.*

Chinolonele nu influențează răspunsul imun celular și afectează foarte puțin imunitatea umorală.

Dezvoltarea de rezistență este posibilă (25% din tulpinile de piocianic). Tratamentul cu chinolone nu favorizează micoze secundare.

Administrarea concomitentă de cafeină sau de teofilină întîrzie eliminarea acestor medicamente (atenție la acumularea de teofilină!).

Activitatea antibacteriană. Derivații fluorați de 4-chinolone au un *spectru larg antibacterian,* cuprinzînd o gamă întinsă de *anterobacteriacee:* Esch. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella,

Scanned with OKEN Scanner

Providencia, Serratia, Alcaligenes faecalis. Pe 224 cazuri cu tulpini de bacili gramnegativi, am constatat o sensibilitate de 100% pentru Esch. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter și Pseudomonas. Chinolonele sînt active și pe: *vibrioni, Campylobacter, H. influenzae, Aeromonas* și *Pseudomonas* spp. (P. aeruginosa, P. cepacia etc.), *coci grampozitivi* și *gramnegativi*, unii *anaerobi* (Clostridium), *Legionella, Mycoplasma* și *Chlamydia*. Genul Bacteroides este rezistent, ca și enterococii. Pneumococii și streptococii sînt moderat sensibili.

Indicații. Chinolonele sînt utilizate *numai la adulți*, într-un mare număr de boli infecțioase cu germeni sensibili la aceste chimioterapice. Rezultate bune s-au obținut în: *infecții digestive* (salmoneloze, febră tifoidă, purtători cronici de bacil tific, dizenterie)[33]; *infecții urinare, infecții biliare, pulmonare* (pneumonii, bronșite), *septicemii, meningite, osteomielită*. În *gonococie*, 2 doze de 600 mg sînt tot atît de eficace ca și 2 g de spectinomicină pentru vindecare. În infecțiile urinare inferioare, se poate încerca o doză unică de 600 mg de enoxacină.

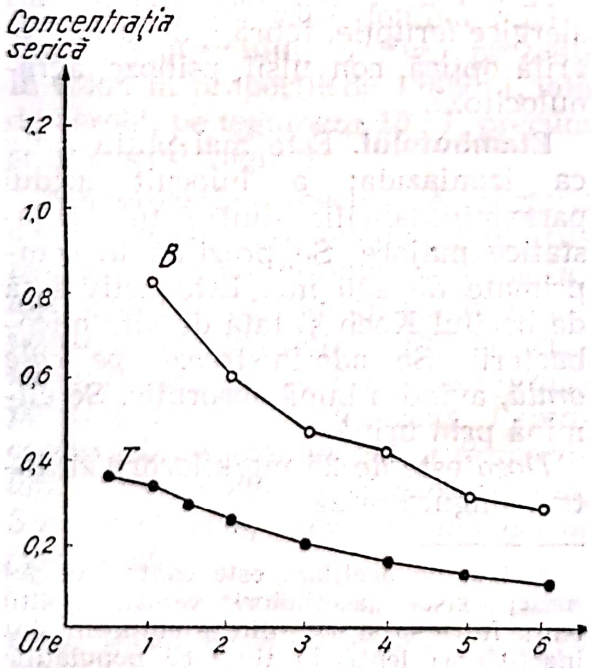


Fig. 24 — Concentrații serice pentru ciprofloxacină (o singură doză): la tineri (*T*) și la bătrîni (*B*) (după Ball P. și colab., *Antimicrob. Chemother.*, 1986, *17*, 629).

Doza: 500 mg×2/zi, pe *cale orală* (ciprofloxacina), sau 400 mg×2/zi (pefloxacina)[2] sau 600 mg×2/zi (enoxacina). Pentru administrarea *intravenoasă* 200 mg la 12 ore.

În caz de insuficiență renală, dozele se reduc la jumătate (în cazul ofloxacinei).

Durata tratamentului: 5—14 zile.

Reacții adverse (*3—5% din cazuri*): intoleranță digestivă, reacții alergice, fotosensibilitate și, uneori, tulburări psihice (iritabilitate, somnolență, cefalee, halucinații).

Acidul nalidixic (*Acid. nalidixic*, Negram). Indicația majoră a acidului nalidixic o constituie *infecțiile urinare* cu bacili gramnegativi (nu însă cu piocianic) (vezi și cap. 27).

Doza: 4 g/24 ore (1 g la 6 ore), timp de 7 zile, doză ce poate fi scăzută la 2 g/24 ore, după primele zile de tratament. Concentrațiile urinare sînt înalte, însă cele serice sînt modeste.

O altă indicație clinică, verificată cu succes în ultimii ani de către unii autori, precum și de către noi, constă în *tratamentul dizenteriei (Shigellosis)*, îndeosebi în cazurile cu bacili dizenterici rezistenți la alte antibiotice.

Reacții adverse: disconfort digestiv, manifestări alergice cutanate (fotosensibilitate), leucopenie și, uneori, efecte psihice (cefalee, halucinații).

ANTITUBERCULOASE

Substanțele antituberculoase se împart astfel:

— *Antituberculoase de prima linie: izoniazida, rifampicina,*

Scanned with OKEN Scanner

streptomicina, pirazinamida, etambutol și (în uz în unele țări) *thiacetazona.* Toate acestea sînt considerate de O.M.S. ca „droguri esențiale" pentru tratamentul tuberculozei. Astfel, *izoniazida* este intens *bactericidă,* dar numai asupra bacililor în multiplicare intensă; *rifampicina,* tot puternic *bactericidă,* acționează însă și asupra germenilor în multiplicare lentă sau intermitentă; *pirazinamida* acționează asupra bacililor intracelulari (fagocitați) și cei semidormanți, la pH acid (efect sterilizant), iar *streptomicina,* dimpotrivă, numai asupra bacililor extracelulari, la pH ușor alcalin. Această asociere se preferă ca tratament inițial. *Etambutolul* și *thiacethozona* au un rol mai modest.

— *Antituberculoase de a doua linie (de rezervă): etionamida*, cicloserina, kanamicina, capreomicina, tiocarlid, pirazolina, protionamida, marfazinamida*.*

Ne vom referi aici numai la cele mai uzitate și nu vom reveni asupra celor deja prezentate (streptomicina, rifampicina, cicloserina), nici la regulile tratamentului antituberculos (utilizarea unei triple asocieri de antituberculoase, tratament intermitent, durată), care sînt precizate în tratamentele de ftiziologie.

Izoniazida. Este o substanță cu calitățile unui chimioterapic aproape ideal: *bactericid,* bine tolerat, *absorbabil* bine *pe cale orală* și necostisitor. Posedă totuși un grad de *toxicitate hepatică* (hepatita izoniazidică), rară sub 20 de ani, și cu o frecvență crescîndă cu vîrsta (0,3—2% din pacienți), mai ales la cei care folosesc toxice hepatice (alcool, medicamente hepatotoxice).

Izoniazida are o foarte bună *difuziune tisulară.* Este *acetilată* în ficat* și excretată prin urină.

Spectrul de activitate cuprinde *Mycobacterium tuberculosis* și alte micobacterii. Se știe că tulpinile rezistente la izoniazidă sînt mai puțin patogene și tratamentul cu izoniazidă trebuie continuat (în cadrul triplei asocieri), chiar dacă au apărut bacili rezistenți.

Doza este de 10 mg/kilocorp/zi. În meningita tuberculoasă, se administrează 600 mg/zi (la adult), cu posibilitatea de a crește doza în formele grave, cu granulie. Produsul *(Izoniazidă)* se prezintă în comprimate de 50 și de 100 mg și în fiole de 2,5% și 5% (250 mg sau 500 mg/fiola de 10 ml).

Izoniazida *crește excreția urinară de vitamina* B_6, putînd provoca polinevrită, anemie, erupții, pelagră, mai ales la un dozaj mare și la pacienții alcoolici. Pentru prevenire, se administrează obligatoriu, concomitent cu tratamentul cu izoniazidă, și *vitamina* B_6 (10—60 mg/zi).

Alte reacții adverse: manifestări alergice (erupție, febră, purpură), nevrită optică, convulsii, psihoze, agranulocitoză.

Etambutolul. Este mai puțin activ ca izoniazida; a înlocuit acidul paraaminosalicilic dintre tuberculostatice majore. Se prezintă în comprimate de 250 mg. Este activ față de bacilul Koch și față de alte micobacterii. Se administrează *pe cale orală,* avînd o bună absorbție. Se elimină prin urină.

Doza este de 25 mg/kilocorp/zi, într-o singură priză.

---

* *Etionamida (Nizotin)* și *marfazinamidă (Morinamid)* au fost scoase din nomenclatorul de medicamente din țara noastră.

* Rata de acetilare este controlată *genetic*; există „acetilatori" rapizi și alții lenți. Între 45 și 65% dintre europeni sînt inactivatori lenți, în timp ce populațiile din Orient și eschimoșii sînt inactivatori rapizi. Inactivatorii lenți sînt mai predispuși la efecte toxice, iar cei rapizi la hepatotoxicitate.

Scanned with OKEN Scanner

Reacții adverse. Principalul efect toxic este nevrita optică, de obicei bilaterală, care se traduce prin scăderea acuității vizuale, scoatome centrale, pierderea percepției vizuale pentru verde. Remediul constă în suprimarea medicamentului și reluarea (la nevoie) cu o doză mai mică. Efectul toxic este reversibil, dacă este precoce decelat și se suprimă etambutolul. Controlul oftalmologic este necesar la orice pacient care ia etambutol (mai ales peste 15 mg/kilocorp/zi). Pot să mai apară: reacții alergice, șoc anafilactic, hiperuricemie.

ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE ACTIVE PE ANAEROBI

Bacteriile anaerobe au o mare importanță în patologia umană, fiind frecvent implicate în: infecții genitale feminine și septicemii post abortum, pneumonii de aspirație și abcese pulmonare, otomastoidite, abcese cerebrale, infecții amigdaliene și dentare. O mare parte a acestor infecții sînt rezultatul acțiunii anaerobilor endogeni, care domină microflora organismului, ei fiind prezenți în colon în proporție de 1 000 : 1, față de aerobi, pe tegument 10 : 1, precum și în tractul vaginal.

Numeroasele specii de *bacterii anaerobe,* care se cunosc, se grupează în: *bacili grampozitivi sporulați* (genul *Clostridium*), *bacili grampozitivi nesporulați (Bifidobacterium, Propionibacterium), coci grampozitivi (Peptostreptococcus, Peptococcus), bacili gramnegativi nesporulați (Bacteroides, Fusobacterium, Sphaerophorus), coci gramnegativi (Veilonella)*[13].

Față de aceste genuri, cu numeroase specii, există o serie de *antibiotice active,* dintre care pe primul plan se situează:

— *nitroimidazoli: metronidazol, tinidazol, ornidazol;*

— *lincosamide: lincomicina, clindamicina.*

La acestea se adaugă, cu unele bune acțiuni pe anaerobi: *cloramfenicolul, penicilinele, cefalosporinele, tetraciclinele și eritromicina.*

METRONIDAZOL

Folosit de peste 20 ani în terapia unor boli produse de protozoare, începînd din anii 1976—1980 s-a recunoscut marea valoare a acestui nitroimidazol în tratamentul infecțiilor cu bacterii anaerobe. În prezent, metronidazolul se numără printre chimioterapicele cele mai utilizate în spitale (în Anglia, el reprezintă 28% din costul total prin antibiotice al spitalelor)[8].

Metronidazolul se administrează *pe cale orală, intravenoasă* sau în *supozitoare,* în funcție de toleranța bolnavului și de gravitatea infecției.

Doza, pe cale orală, la adult, este de 0,75—2 g/zi, de obicei în 4 prize a 500 mg (2 tablete de 250 mg la 6 ore). Administrat sub formă de supozitoare (1 g/supozitor de adult), se obțin niveluri sanguine similare cu acelea obținute după administrarea orală sau intravenoasă[37]. Pentru calea intravenoasă, doza la început (de încărcare) este de 15 mg/kilocorp (circa 1 g pentru un adult de 70 kg), urmată apoi de 7,5 mg/kilocorp la 6 ore. La copii: 35—40 mg/kilocorp/24 ore. Soluția pentru uz intravenos nu se va injecta rapid (gen bolus), ci numai în perfuzie lentă de 1 oră (din cauza pH-ului scăzut, de 0,5—2, al conținutului diluat al fiolei).

Durata medie a tratamentului este de 7—10 zile.

Metronidazolul acționează *bactericid* și are o *bună difuziune tisulară,* inclusiv în sistemul nervos central, oase, bilă.

Timpul de înjumătățire este de 8—10 ore. *Excreția* se face pe cale

Scanned with OKEN Scanner

renală. Doze mai reduse se recomandă în insuficiența renală și hepatică.

Activitatea antibacteriană cuprinde majoritatea anaerobilor: *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. (*B. fragilis* și alte specii), *Peptococcus, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Eubacterium*. Sînt rezistenți: Propionobacterium acnes, bacterii microaerofile, bacterii aerobe, Actinomyces.

Reacții adverse. Cele mai serioase sînt simptomele de toxicitate pe sistemul nervos central: ameteli, ataxie, convulsii, afectarea stării de conștiență (mai ales cu doze mari și în caz de insuficiență renală sau hepatică), neuropatii (tranzitorii). Tulburări digestive: greață, vărsături, gust metalic, diaree, colită indusă de *Cl. difficile*. Efect disulfiran-like după ingestia de alcool (interzis în cursul tratamentului). Potențează anticoagulantele orale. Riscul mutagenic și carcinogenic — observat la animale — nu s-a constatat la om.

Indicații clinice: infecții ale tractului genital feminin (locale, sistemice), ale colonului (chirurgia colonului, apendicite), peritonite, abcese cerebrale (penetrație bună), periodontite, abces pulmonar, septicemii cu anaerobi. Produsul este folosit ca profilactic în chirurgia colonului și în chirurgia ginecologică.

Alți nitroimidazoli cu activitate similară: *tinidazol* (Fasigyn), *ornidazol* (Tiberal).

LINCOSAMIDE

Lincomicina și clindamicina *(vezi și pag. 180)*. Sînt active împotriva multor *anaerobi* și dețin un rol major în tratamentul infecțiilor cu anaerobi. Clindamicina are avantajul unei mai bune absorbții digestive și unui spectru antimicrobian mai larg. Lincosamidele au o bună difuziune tisulară, cu excepția globului ocular și a sistemului nervos central.

Spectrul antimicrobian cuprinde, pe lîngă aerobii grampozitivi (fără enterococi), majoritatea anaerobilor, care sînt sensibili (aprox. 10% dintre tulpinile de Peptococcus și 10—20% dintre Clostridium pot fi rezistente).

Indicații clinice. Lincosamidele, singure sau asociate cu alte antibiotice, sînt eficace în variate infecții anaerobe (cu excepția celor ale sistemului nervos central), în septicemii, infecții abdominale, orodentale, abcese pulmonare, infecții genitale feminine.

ALTE ANTIBIOTICE CU ACȚIUNE PE ANAEROBI

Cloramfenicol *(vezi și pag. 183)*. Este considerat ca un valoros antibiotic față de anaerobi[62], fiind activ față de majoritatea bacteriilor anaerobe, cuprinzînd și toate tulpinile de *Bacteroides fragilis*. Este indicat și în infecțiile cu anaerobi ale sistemului nervos central (unde are o bună penetrație).

Tetracicline. Activitatea față de anaerobi a tetraciclinelor este *parțială*, cuprinzînd numai unele specii. Utilizarea lor este justificată numai dacă este demonstrată prin *antibiogramă*.

Peniciline. Sînt active față de *anaerobii grampozitivi*, fiind considerate ca antibiotice de elecție în infecțiile cu specii de *Clostridium*. Indicația primordială este pentru *penicilina G* (penicilinele de semisinteză sînt inferioare în activitatea față de anaerobi). Anaerobii gramnegativi sînt rezistenți *(Bacteroides* spp.).

Cefalosporine. Cu excepția celor de prima generație, cefalosporinele sînt active, ca și penicilina G, față de unii anaerobi. În plus, unele cefalosporine sînt active și față de anaerobii producători de betalactamaze. Astfel, *cefoxitina* este activă față de aproape toate tulpinile de *Bacteroides fragi-*

Scanned with OKEN Scanner

lis, fiind indicată în tratamentul infecțiilor abdominale și genitale cu acești anaerobi. Active față de *B. fragilis* sînt și: *cefamandola* și *cefuroxima.* Dintre cefalosporinele din generația a III-a o activitate bună pe *Bacteroides* au: *moxalactam (latamoxef), cefotaxima, cefoperazona, ceftriaxona.*

Eritromicina *(vezi și pag. 178).* Este activă și față de unii anaerobi, ca: *Bacteroides fragilis* și *Fusobacterium.* Poate fi utilă în tratamentul infecțiilor orodentare și pulmonare. Asociată cu neomicina, eritromicina este folosită de chirurgii din S.U.A. ca profilactic în chirurgia colorectală.

ANTI-PROTOZOARE

Tetraciclina și *paromomicina* au acțiune amebicidă, fiind utile în *amibiaza intestinală.*

Furazolidona și *nitrofurazona* au activitate trichomonacidă, fiind utilizată în aplicări locale (ovule vaginale) în *trichomoniaza vaginală.*

Antimalarice *(vezi și cap. 111).* Dintre antimalarice, *mepacrina* are și o *acțiune antilambliazică.* Doza, în lambliază: 3 comprimate (a 100 mg) pe zi, timp de 5—7 zile, la adult; 0,02 g/an de vîrstă împlinită, la copil (1—15 ani). Nițulescu și Gherman folosesc un tratament discontinuu: aceeași doză, însă dată la intervale de 2 zile. Reacții adverse: greață, vărsături, colici abdominale, cefalee, insomnie, agitație, psihoze (mai ales la copii).

Metronidazolul (*Metronidazol,* Flagyl) (vezi și pag. 193). Comprimate de 250 mg. Este eficace în *giardioză, trichomoniază* și *amibiază.* Se administrează, *pe cale orală,* în giardioză în doza de 0,750—1 g/24 ore, 7 zile (la adult), și 35—40 mg/kilocorp/zi, la copil, cu vindecări în peste 90% din cazuri. Alte scheme (giardioză, trichomoniază: la adult, o doză unică de 2 g (luate într-o singură priză orală); 2 g luate într-o singură zi (1 g la 12 ore).

Tinidazolul (Fasigyn). Este un chimioterapic pentru protozoare, foarte activ în *trichomoniază,* în *lambliază* și în *amibiază,* fiind mai bine suportat. Se prezintă în ambalaj de 4 comprimate de cîte 500 mg (doză unică).

Ornidazolul (Tiberal). Are același profil, fiind activ față de protozoare, putînd fi luat, la adult, fie ca singură doză de 2 g (4 comprimate) dimineața după micul dejun, fie ca tratament de o zi (2 comprimate dimineața, două seara), fie în doză de 1 g/24 ore, timp de 5 zile.

Alte chimioterapice *(active față de protozoare): pirimetamina* (Daraprim), utilizată ca antimalaric, sau în asociere cu sulfamide (Fansidar, Antemal), ca antimalaric eficace (vezi și pag. 187); *trimetoprimul,* care (ca și pirimetamina) acționează pe metabolismul folat al germenilor patogeni, intrînd în compoziția cotrimoxazolului (vezi și pag. 188), activ nu numai față de bacterii, dar și față de *Pneumocystis carinii.*

ANTIFUNGICE

Chimioterapia antifungică a debutat în 1903, cînd a fost introdusă *iodura de K* în tratamentul sporotrichozei (singurul tratament existent în această micoză). După 1940, au apărut numeroase antifungice, care pot fi împărțite astfel:

1. *Antifungice de uz local,* pentru tratamentul micozelor de suprafață: *nistatina, trichomicina, pimaricina* (dintre poliene) și *tolnaftat.*

2. *Antifungice de uz sistemic și local: clotrimazol, miconazol, ketoconazol* și *econazol* (derivați de imidazol) și *griseofulvina M.*

Scanned with OKEN Scanner

3. *Antifungice de uz sistemic: amfotericina B* (și amfotericina B-metilester), *flucitozina* (5-fluorocitozina) și *2-hidroxistilbamidina.*

TABELUL XXVII

Antifungice de uz sistemic[32]

1. *Antibiotice polienice*
   Amfotericina B
2. *Derivați de imidazol* (triazoli)
   Miconazol (Daktar)
   Ketoconazol (Nizoral)
   Fluconazol
   Itraconazol
3. *Derivați pirimidinici*
   5-Flucitozina (Ancotil)
4. *Variate:*
   Griseofulvina M
   Ioduri
   Factor de transfer

Nistatina (*Stamicin*, Mycostatin). Drajeuri de 500 000 U.I. și ovule vaginale. Se folosește în *candidoza mucoaselor* (digestivă, vaginală) profilactic și curativ. Nu se absoarbe (antifungic topic).

Trichomicina și pimaricina. Sînt tot antifungice de uz local, folosite în *candidoza mucoaselor.*

Griseofulvina M. Este un antifungic, care *se absoarbe* bine *pe cale orală.* Este prezentat *(Griseofulvin M)* în comprimate de 125 mg. Doza, la adult, este de 500—750 mg/zi, în 4—6 prize. *Indicații:* epidermofiție, tricofiție, favus, microsporie.

Clotrimazolul, miconazolul, econazolul, ketoconazolul. Antifungice de tip imidazol, s-au dovedit eficace în tratamentul local în *micoze cutanate și mucoase* și, cu unele rezultate, în unele *micoze sistemice.*

Clotrimazolul (Canesten) are, *in vitro*, o activitate mai bună decît amfotericina B față de *Candida albicans, Cryptococcus neoformans* și *Coccidioides immitis*[30]. Utilizat pe cale orală, se absoarbe dificil, dînd niveluri variabile și inconstante, ceea ce implică controlul terapiei prin determinări ale concentrațiilor sanguine. Tulburările gastrointestinale și nesiguranța absorbției fac dificilă utilizarea acestui produs în micoze sistemice. Nu există formă parenterală.

Miconazolul (Daktar) prezintă, pe lîngă forma *orală*, și o formă de administrare *intravenoasă.* Spectrul de activitate cuprinde: specii de *Candida, Histoplasma, Blastomyces.* Pătrunde slab în L.C.R. Cu acest produs, s-au obținut rezultate terapeutice bune într-o serie de *micoze sistemice.*

Ketoconazolul (Nizoral) este primul antifungic cu *spectru larg.* Este fungistatic (nu fungicid, cum este miconazolul). Este activ față de: specii de *Candida, Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma, dermatofiți.* Se administrează oral, într-o singură doză de 200 mg (poate fi crescută la 200 mg×2). Este bine tolerat (nu este toxic). Uneori, provoacă disconfort digestiv, prurit.

Vibunazolul, itraconazolul (de uz sistemic) și *terconazolul* (uz local) sînt noi derivați imidazolici apăruți recent.

Amfotericina B. Antibiotic de uz sistemic, este un macrolid polienic, considerat ca cel mai util antifungic pentru *micozele sistemice*[30]. Relativa specificitate a amfotericinei B pentru fungi se datorește unei mai mari avidități pentru ergosterol (principalul sterol din membranele celulelor fungice), decît pentru colesterol (principalul sterol în membranele celulare animale)[44]. În acest mod, amfotericina B distruge integritatea membranelor celulelor fungice.

Spectrul de activitate este larg, cuprinzînd numeroși fungi: *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Candida albicans* și alte specii de *Candida,*

Scanned with OKEN Scanner

Aspergillus spp., Sporotrichum, Mucor. Se întîlnesc tulpini rezistente de *Candida, Coccidioides* și *Mucor.*

Indicațiile rezultă din spectrul de activitate: histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza, aspergiloza, candidoza sistemică. Meningita criptococozică se tratează cu amfotericină B asociată cu flucitozină. Pentru justificarea indicației este necesar să se probeze caracterul sistemic al infecției fungice (culturi din L.C.R., puroi, oase, țesuturi sau biopsii tisulare).

Administrarea amfotericinei B și conducerea tratamentului necesită anumite precauții și control zilnic, clinic și de laborator, precum și experiență, ceea ce se poate realiza numai în anumite centre specializate. Amfotericina B se administrează *intravenos*, în perfuzii prelungite și numai în 500—1 000 ml soluție de glucoză 5% (în alte soluții precipită). *Doza* este de 0,6 mg/kilocorp/zi. Se începe însă cu o doză mai mică, de 5 mg, crescînd la 25—35 mg. Doza totală pentru o cură este de 2—4 g, care se administrează săptămîni și luni. Pentru cazuri de candidemie, tratamentul se poate rezuma la adult la 10—30 mg/zi, timp de 10—18 zile. Amfotericina B se poate administra și *intrarahidian* sau *intraventricular*, în doză de 5—15 mg.

Reacții adverse: greață, vărsături, cefalee, febră. Acestea se combat cu acid acetilsalicilic, antihistaminice și adăugarea de 25 mg de hemisuccinat de hidrocortizon la fiecare perfuzie intravenoasă. Nefrotoxicitatea se controlează prin dozarea creatininei serice (pînă la 2 mg situația este acceptabilă; peste această cifră, se recurge la scăderea dozei de tratament). Alte reacții adverse: hipomagneziemie, anemie, leucopenie și tromboflebită la locul de administrare.

Flucitozina sau 5-fluorocitozina (Ancotil). Este o pirimidină fluorinată, cu un spectru antifungic mai restrîns decît al amfotericinei: *Candida, Cryptococcus, Torulopsis* și *Aspergillus.* Antifungicul se absoarbe bine *pe cale orală* (90%) și este excretat nemodificat în urină. Pătrunde bine în L.C.R. (70% din nivelul sanguin).

Indicațiile flucitozinei sînt: meningita criptococcică (în asociere cu amfotericina B), criptococoza pulmonară, candidoze diseminate (inclusiv cea oftalmică și urinară). Utilitatea flucitozinei este limitată de frecvența tulpinilor rezistente de *Candida* (12—15%) și de dezvoltarea rezistenței la *Cryptococcus* în cursul tratamentului. Asocierea flucitozinei cu amfotericina B se bazează pe existența unui efect sinergic.

Doza este de 150 mg/kilocorp/zi, divizată în prize date la 6 ore. *Durata* tratamentului este de săptămîni, luni.

Reacții adverse (rare și de regulă ușoare): greață, diaree, anemie.

Hidroxistilbamidina. Se folosește numai în *blastomicoza nord-americană.*

Iodura de K. Este antifungicul de elecție în *sporotrichoza limforeticulară.*

Factorul de transfer. Este o substanță obținută din limfocite. care face parte din *imunoterapia nespecifică.*

CHIMIOTERAPICE ANTIVIRALE

Chimioterapia antivirală s-a dezvoltat mai puțin spectaculos decît cea antibacteriană, din cauza dificultăților de a se ataca virusurile în multiplicarea lor intracelulară, fără să se lezeze metabolismul celulelor-gazdă. Dintre miile de substanțe antivirale, încercate pînă acum, numai cîteva au intrat în uz[46].

Scanned with OKEN Scanner

Amantadina. Hidrocloridul de 1-amantadină (Viregyt, Symmetrel), este o amină triciclică simetrică. Acțiunea antivirală, demonstrată din

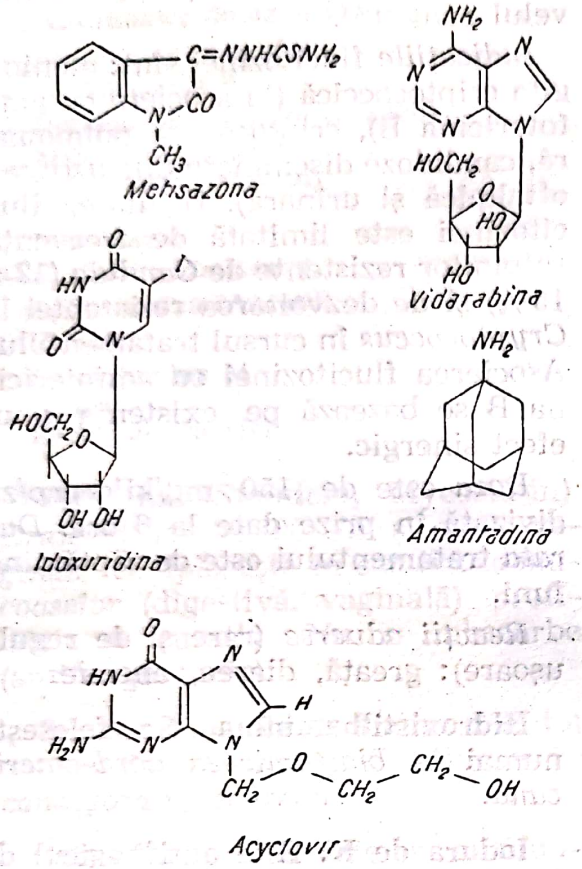


Fig. 25 — Formula chimică structurală a principalelor substanțe antivirale în uz.

1964, la început *in vitro* și ulterior *in vivo*, se exercită față de *myxovirusuri* și *paramyxovirusuri* (virusuri ARN). Amantadina s-a arătat eficace în *prevenirea gripei*, provocată de toate *subtipurile virusului A* (H1N1, H2N2, H3N3), dar nu față de gripa cu virus B.

Se utilizează în scop *profilactic*, mai ales la persoanele „cu risc" (bolnavi cronici și persoane vîrstnice) și la copii. *Doza* este 200 mg (100 mg × 2)/zi sau numai 100 mg/zi la vîrstnici. Administrată în scop *terapeutic*, cu condiția de a fi prescrisă în primele 48 de ore de la începutul bolii, în *gripa cu virus A*, se obține o scurtare a stării febrile și o ameliorare a celorlalte simptome, ceea ce este important în formele severe, mai ales la persoanele cu risc. Experiența îndelungată cu amantadină a demonstrat un efect preventiv al infecției, în 50% din cazuri, și o eficacitate de 70—100% în prevenirea și ameliorarea evoluției bolii.

Reacțiile adverse nu sînt de neglijat. Ele constă din: simptome neurologice minore (insomnie, amețeli, cefalee, dificultate în concentrație), care dispar repede după încetarea tratamentului, și din tulburări neurologice majore (delir, halucinații, confuzie, convulsii). Experimental, pe animale, amantadina s-a dovedit embriotoxică și teratogenică, motiv pentru care este *contraindicată la gravide*. Alte contraindicații: bolnavi cu epilepsie, ulcer gastric, cardiorenali. Amantadina se utilizează în mod extins în tratamentul bolii Parkinson.

Rimantadina. Este un produs chimic înrudit cu amantadina, dar care pare a fi mai activă și mai puțin toxică. Produsul a fost studiat în U.R.S.S., unde s-au demonstrat efecte bune și față de alte *virusuri ARN* (arbovirusuri, paramixovirusuri), dar mai ales față de *virusul gripal A*.

Alte chimioterapice. În ultimul timp, s-au încercat unele substanțe, care *in vitro* inhibă reverstranscriptaza, enzimă necesară în multiplicarea *retrovirusurilor*, din care fac parte *virusurile tumorale* (oncornaviridae) și *virusul HIV* (lentiviridae), care provoacă SIDA. Nici una din substanțele încercate (suramina, HPA-23, azydothimidina, foscarnet și altele) nu au dat rezultate favorabile în SIDA. Numai *interferonii* s-au dovedit eficace în controlul sarcomului Kaposi (care face parte din acest sindrom).

Scanned with OKEN Scanner

Metisazona (Marboran). Este un derivat de tiosemicarbazonă (N-methil-isatin-beta-thiosemicarbazonă), care inhibă *in vitro*, multiplicarea *virusurilor Pox* (variolă, vaccină).

Indicații: profilaxia variolei la contacți și, cu unele rezultate, în terapia alastrimului, în vaccina generalizată și în alte forme grave de vaccină (vaccina gangrenoasă), deseori în asociere cu gammaglobuline antivaccinale.

Se administrează *pe cale orală*, timp de 3—5 zile, în *doza* medie, la adult, de 3 g/zi sau 40 mg/kilocorp/zi, la copil. Toleranța digestivă nu este bună.

Idoxuridina (Iduviran, Dendrid, Emanil). Este un produs sintetic, denumit prescurtat și *IDU*, un analog halogenat pirimidinic cu acțiune limitată la virusurile *ADN* și în special pe *virusul herpes simplex* tip 1 și tip 2 și mai puțin pe *virusul varicelozosterian*.

IDU se utilizează cu rezultate mulțumitoare în tratamentul *local* în *keratita herpetică*, prin instilații oculare (sol. 0,1%) sau aplicări de unguent ocular 0,5%.

Idoxuridina a fost utilizată și *pe cale parenterală*, în *encefalita herpetică*, dar rezultatele sînt slabe, iar *reacțiile adverse* importante (inhibiția hematopoiezei, căderea părului, efecte psihice). Este *teratogenică* (contraindicată la gravide). În prezent, IDU este un antiviral depășit de alte produse în tratamentul infecției herpetice.

Vidarabina (*adenin-arabinozida*, Ara-A)*. Este un analog nucleosidic purinic, sintetizat în 1960, activ față de *virusul herpetic* și alte *herpetoviridae*, față de *poxvirusuri* și discutabil sau probabil, după unele rezultate — față de virusul hepatitic B.

Vidarabina este puțin solubilă (0,5 mg/ml), necesitînd din acest motiv un mare volum de lichid pentru administrare *intravenoasă*, avînd o absorbție intramusculară redusă. Vidarabina-monofosfat esterul fosforilat, este mult mai solubil și cu o bună absorbție pe cale *intramusculară*.

Vidarabina se administrează pe cale *intravenoasă*, în infecții virale sistemice cu virus herpetic, *herpes generalizat*, *encefalită herpetică*, în doză de 10—15 mg/kilocorp/zi, în perfuzie lentă de 12 ore, timp de 7 zile. Vidarabina poate fi utilizată și *local*, în *keratita herpetică*, cu un risc de 11% reacții adverse locale.

Reacții adverse (frecvente): tromboflebită, greață, vărsături, slăbiciune musculară și mai ales efecte pe sistemul nervos central (halucinații, confuzie, ataxie, modificări EEG și chiar comă). Produsul s-a dovedit teratogen și mutagenic, deci este *contraindicat la gravide*.

În prezent, vidarabina a fost depășită în tratamentul infecției herpetice și a altor infecții cu virusuri ADN de un nou antiviral acyclovir. Vidarabina mai este încercată în prezent, asociată cu interferon, în *hepatita cronică de tip B*, cu rezultate discutabile.

Trifluorothymidina. Este un analog halogenat pirimidinic, sintetizat în 1960, cu efect asupra virusurilor de tip ADN, dar care din cauza efectului depresant pe măduva osoasă pe cale sistemică, se folosește numai *local* în *herpesul ocular*.

Acyclovir. Această substanță (9-2-hidroxiethoximetil-guanina) este un

* *Citarabina* (citozinarabinozida), un nucleosid sintetic, foarte toxic, în prezent a fost abandonată.

Scanned with OKEN Scanner

analog nucleosidic purinic aciclic, a cărui activitate antivirală apare după conversiunea ei intracelulară într-un derivat trifosfatic, care este un inhibitor puternic și selectiv pe polimeraza ADN virală, fără a afecta procesele normale celulare. Acyclovirul este activ față de *virusul herpes simplex* 1 și 2 și față de *virusul varicelozosterian*, intermediar față de *virusul Epstein-Barr* și inactiv față de virusul citomegalic. Un dezavantaj al produsului este apariția de tulpini rezistente (mutante) în cursul tratamentelor prelungite.

Reacții adverse. Acyclovirul este puțin toxic, unele reacții adverse (reversibile) constînd din creșterea ureei și a creatininei, mai ales după administrarea intravenoasă în bolus (prin depunerea de cristale în tubii renali). Este bine tolerat pe cale orală (greață uneori) și determină ușoare reacții locale în aplicări oculare cu unguent oftalmic 3%. Nu este mutagenic (deci fără riscuri de ordin genetic), nici teratogenic și nici carcinogenetic. Nu are toxicitate fetală și neonatală. Se recomandă totuși rezervă în folosirea la gravide și femei în perioada de lactație.

Se administrează pe *cale orală* sau *parenteral* (în funcție de gravitatea indicației), obținîndu-se cu ușurință niveluri terapeutice în sînge. Pe *cale orală* se administrează în comprimate de 200 mg (un comprimat la 4 ore). Pe *cale intravenoasă*, se administrează în perfuzii conținînd 5 mg/kilocorp, în ser fiziologic la 8 ore interval, obținîndu-se concentrații plasmatice înalte (10 µg/ml). La imunodeprimați și în toate formele grave de infecție herpetică, se crește doza la 10 mg/kilocorp la fiecare 8 ore (în caz de funcție renală normală).

Indicații principale: formele severe de infecție herpetică (la persoane imunologic normale sau — mai ales — la persoana cu imunitate compromisă), boala herpetică la nou-născuți, forme generalizate de herpes, encefalită herpetică. În toate aceste cazuri, acyclovirul constituie tratamentul de elecție.

Doza, la adult, în astfel de cazuri este de 30 mg/kilocorp/zi, timp de 10 zile, pe *cale intravenoasă.*

Rezultate. Într-un studiu recent, mortalitatea într-o serie de 32 de cazuri de *encefalită herpetică,* tratate cu acyclovir au fost 28%, în comparație cu o mortalitate de 54% în alte 37 de cazuri tratate cu vidarabină. Acyclovir poate fi folosit și în herpesul cutanat (peribucal și genital), fie pe cale orală (1 tabletă de 200 mg de 5 ori pe zi, timp de 5—10 zile), fie sub formă de cremă 5%, reducînd durata erupției sau chiar avortînd-o (dacă se aplică în prodrome), precum și durerile. Rezultatele obținute în herpesul recidivant nu s-au dovedit convingătoare, iar utilizarea profilactică prelungită duce la apariția de mutante rezistente.

Indicații profilactice de necesitate se consideră a fi în profilaxia herpesului la persoane cu imunitate compromisă (leucoze sau cancer, aflați sub tratamente cu citostatice).

Indicații utile: formele severe, generalizate de varicelă sau de herpes zoster, în care se obțin rezultate remarcabile, îndeosebi la persoanele cu deficit imun. Rezultate similare în astfel de cazuri s-au obținut și în țara noastră.

Încercări terapeutice în boala citomegalică nu au dat nici un rezultat favorabil. Nu s-au obținut rezultate cu acyclovir în hepatita cronică cu virus B și nici în hepatita acută virală de tip B.

Alte substanțe active față de virusuri ADN. Produsul *BVDU* [E-5-(2-Bromvynil)-2-deoxyuridinal], este, ca și IDU, un nucleosid sintetic halogenat pirimidinic, cu proprietăți antivirale *in vitro* față de *virusul*

Scanned with OKEN Scanner

Lista chimioterapicelor antivirale de uz clinic

TABELUL XXVIII

Denumirea comună internațională	*Denumiri comerciale*	*Indicații*	*Doza*	*Reacții adverse*
Amantadina *Rimantadina* (compus asemănător)	Symmetrel Viregyt	Profilaxia gripei A Efect terapeutic posibil	100 mg×2/zi (oral)	Tremor, ataxie, insomnie, nervozitate, lipsă de concentrare, letargie.
Metisazona	Marboran	Infecții cu virusuri Pox Profilaxia variolei Tratament: vaccina generalizată, eczema vaccinatum, vaccina gangrenoasă, alastrim	3 g/zi (oral) (40 mg/kilocorp)	Tulburări digestive
Idoxuridina (IDU)	Iduviran Dendrid Emanil	Herpes simplex: keratita herpetică, encefalita herpetică	a) Topic: instalații oculare în keratita herpetică b) Uz i.v. (encefalită)	În terapia sistemică, reacții adverse importante. Depășit de Ara-A
Vidarabina (Adeninarabinozida sau Ara-A)	Vidarabin	a) Local în keratita herpetică b) General: encefalita herpetică, herpes generalizat, herpes zoster (forme severe)	Instalații oculare 10—15 mg/kilocorp /zi i.v.	
Ribavirina	Virazole	*In vitro:* activ față de 14 virusuri ARN și 7 virusuri ADN *Terapeutic:* herpes simplex, herpes zoster, ortomixovirusuri, viroze respiratorii, rujeolă, arboviroze (febra de Lassa)	Adulți: 600—800 mg/zi Copii: 10 mg/kilocorp/zi Oral Capsule de 100 mg	Anemie. Toleranță bună
Acyclovir	Zovirax	Herpes (1 și 2), varicelă, zoster Hepatita virală B (?). Profilactic: în herpesul recidivant	Oral: 200 mg×5 pe zi (adult) I.V. 5 mg/kilocorp	Toleranță bună (practic netoxic) Pe cale i.v.: afectare renală (pasageră)
Azydothimidina (AZT)	Retrovir	SIDA (ameliorare tranzitorie)	Oral: 15—30 mg (kilocorp)	Anemie Neutropenie
Interferoni — *alfa* — *beta* — *gamma*	Intron Roferon Wellferon Fiblaferon	Hepatita virală B și NANB (acută, cronică) Keratita herpetică Viroze respiratorii Infecții cu virus papiloma	1—10 milioane μ/24 ore	Febră. Anorexie. Cefalee. Somnolență. Letargie. Leucopenie

Scanned with OKEN Scanner

herpetic 1 și *virusul varicelozosterian*. Afectează morfologia celulelor organismului-gazdă. Experiența clinică este limitată. A fost încercat numai în preparate oftalmice și orale.

Fluoro-iodo-aracitozina este un produs cu activitate antivirală pe *virusul herpetic și varicelozosterian*, dar cu experiență clinică limitată (efecte toxice).

Fosfonoformat (Foscarnet) este un pirofosfat nenucleosidic, în curs de investigație clinică. A fost încercat, fără succes, în infecția herpetică și în sindromul de imunodeficiență dobîndită (SIDA).

ANTIVIRALE CU ACȚIUNE PE VIRUSURI ADN ȘI VIRUSURI ARN

Ribavirina. Cunoscută și sub denumirea de *Virazol*, ribavirina este un compus nucleosidic sintetic, constînd din riboză și triazol (1-beta-D-ribofurasonil-1-2-4-triazol-3 carboxamide). Are un *spectru larg antiviral*, care cuprinde mai multe *virusuri ADN și ARN* (după unele păreri, 14 virusuri ARN și 7 virusuri ADN).

Dintre *virusurile ADN* cele mai sensibile sînt: *virusurile herpetice* 1 și 2, în timp ce virusurile varicelozosterian, citomegalic și adenovirusurile sînt rezistente sau puțin sensibile.

Dintre *virusurile ARN* sînt sensibile: *ortomixovirusurile, paramixovirusurile, bunyavirusurile, arenavirusurile* (inclusiv virusul febrei de Lassa). Sînt rezistente: picornavirusurile, rotavirusurile, togavirusurile și parțial reovirusurile.

Un alt avantaj al ribavirinei este lipsa de dezvoltare a rezistenței virale față de acest chimioterapic.

Ribavirina se administrează pe *cale orală* sau pe *cale intravenoasă*. Pe cale orală este bine tolerată în *doză* de 1 g/zi, la adult, și 10 mg/kilocorp/zi, la copil, în 4 prize, timp de 5—10 zile (capsule de 100 mg sau sirop). Doze mai mari duc la scăderea hemoglobinei (efect reversibil, deși uneori necesită transfuzii).

Recent, s-a demonstrat că ribavirina trece bariera hematoencefalică realizînd *în L.C.R.* niveluri de 67—73% față de cele sanguine[19].

Ribavirina este teratogenică și embriotoxică (de evitat la gravide).

Ribavirina a fost utilizată, cu succes, sub formă de *aerosoli*, în infecții severe bronhopulmonare cu *virusul sincițial respirator* (doză totală de 2 g, timp de 2—3 zile). Administrarea în formă de *aerosoli* a fost folosită la copii sugari 12 ore pe zi, timp de 5 zile, în pneumonii provocate de *virusul sincițial respirator*, cu rezultate foarte bune: scăderea febrei și a tusei, ameliorarea respirației și chiar rezoluția proceselor severe de bronșiolită. Tratamentul a fost bine suportat la această vîrstă. Rezultate bune s-au obținut și în *gripa* cu virus A și B.

Un succes terapeutic remarcabil s-a obținut cu ribavirină în *febra de Lassa*, boală foarte gravă, cu mare potențial letal. Folosită în formele severe de febra de Lassa pe cale *intravenoasă*, timp de 10 zile, începînd din primele 4 zile de boală, s-a obținut o scădere a mortalității la 5% față de 55% în cazurile netratate. Rezultate bune s-au obținut cu ribavirină administrată și pe *cale orală* (2 g, doza inițială, urmată de doza de 1 g la 8 ore, timp de 10 zile). Ribavirina apare astfel ca medicația de elecție a acestei boli virale.

Ribavirina a fost încercată de unii autori brazilieni și în hepatita virală, dar fără rezultate convingătoare.

ALTE SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ

Interferonii*. Sînt glicoproteine cu un *spectru larg* de *activitate anti-*

* Interferonii îndeplinesc mai multe activități în organism, avînd o *acțiune antivirală*, o *acțiune imunoreglatorie* și o *acțiune antiproliferativă* (antitumorală). Vezi *cap. 3*.

virală, elaborate de celule infectate, și care sînt specifice de specie (interferonii umani acționînd numai la om). Interferonii fac parte din sistemul de apărare antiinfecțioasă a organismului, avînd activități antivirale, precum și funcții imunoreglatoare (acțiune asupra sintezei de anticorpi și de activare a macrofagelor și a celulelor *T*).

Se cunosc 3 *tipuri* principale de interferoni umani:

— *interferonul alfa,* de producție leucocitară, elaborat de sîngele periferic (limfocite), de celulele limfoide splenice, și în culturi de linii celulare limfoblastoide;

— *interferonul beta,* denumit anterior interferon fibroblastic, produs de fibroblaști;

— *interferonul gamma,* produs de limfocitele *T,* ca răspuns la antigene; acest interferon are o poziție specială ca structură și funcții și se clasează aproape de limfokine.

În afară de producția naturală, interferonii se obțin în stare pură pe cale biotehnologică, denumit *interferon recombinant.* În acest mod, s-au obținut subtipuri de interferon și în cantități suficiente pentru aplicări clinice (de ex., interferon alfa 2 A. interferon alfa N-1, interferon alfa-2).

Terapeutic, interferonii se administrează pe *cale intramusculară* sau *intravenoasă,* precum și în *aplicări locale* pe mucoasa nazală (în încercările făcute de a se preveni infecțiile cu rinovirusuri). Pe cale parenterală, interferonii au unele *efecte toxice:* febră, cefalee, frisoane și limfocitopenie (rapid reversibile), precum și tulburări gastrointestinale (diaree) și tulburări neurologice (oboseală, confuzie, parestezii) și uneori alopecie.

Utilizări clinice. Interferonul alfa a fost folosit cu unele rezultate, în *herpes zoster* (neconfirmate de alți autori prin studii dublu-orb). Rezultate negative au fost notate, cu interferonul alfa și în infecția herpetică la persoanele cu imunitate compromisă. Rezultate neconvingătoare au fost și în încercările de profilaxie a infecției citomegalice, la persoanele cu deficit imunitar.

Alte încercări terapeutice s-au făcut cu interferon alfa și beta în *hepatita cronică cu virus B,* obținîndu-se unele rezultate favorabile, deși temporare și cu dezavantajul producerii de leucopenie la 3/4 din bolnavii tratați. Interferonii au mai fost încercați în asociere cu vidarabina, în hepatita cronică de tip B cu rezultate parțial bune: într-un studiu cuprinzînd 11 pacienți tratați, 4 au trecut din hepatită cronică activă în hepatită cronică persistentă. Rezultate bune au obținut unii cu interferon alfa recombinant în *hepatita cronică NANB* (tratament cu durată de 12 luni). Experimentări recente făcute prin aplicarea de interferon alfa 2 pe mucoasa nazală, timp de 6 luni, în *profilaxia infecțiilor respiratorii cu rinovirusuri,* au dat rezultate favorabile, însă cu prețul iritării mucoasei nazale. În alte încercări, interferonul a fost folosit profilactic post expunere la infecție, obținîndu-se în unele cazuri *prevenirea guturaiului* la contacții astfel tratați. Toate aceste efecte s-au obținut numai față de infecțiile produse de *rinovirusuri,* dar nu în infecțiile produse de alte virusuri respiratorii. Astfel, în timp ce *guturaiul* produs de *rinovirusuri* a fost prevenit în 78% și 79% (în unele studii), numai 39% și 41% din celelalte infecții respiratorii virale au putut fi prevenite. Se consideră că, îndeosebi aplicările de interferon pe termen scurt pot intra în practică, deoarece aplicările repetate au dezavantajul de a irita și congestiona mucoasa nazală, cu eliminarea de secreții cu sînge în 12% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Substanțe cu efect imunomodulator Speranțe deosebite în terapia antivirală (nespecifică) se pun în substanțele cu acțiune imunomodulatoare, și anume: *levamisol, hormon timic* (thymosin a-1), *interleukina-2, factorul de transfer, corticoizii, dithiocarb* (încercat în SIDA), *isoprinosina* (substanță cu rol antiviral și efect potențiator asupra imunității celulare). Trebuie amintit și rolul imunomodulator al *interferonilor* (stimularea activității macrofagelor, a celulelor *K*, a limfocitelor *B*).

REGULI DE BAZĂ IN TERAPIA ANTIMICROBIANĂ

Terapia antimicrobiană, pentru a fi eficace și a nu provoca, prin ea însăși, efecte secundare nocive (care pot depăși uneori prin riscul lor, gravitatea bolii pentru care au fost prescrise), se bazează pe cîteva *principii* și *reguli fundamentale*.

1. Diagnostic corect de boală infecțioasă. Acesta implică un *diagnostic clinic rapid prezumtiv*, dar care poate rămîne definitiv, simultan cu prelevarea tuturor probelor de laborator, necesare pentru izolarea agentului patogen și precizarea diagnosticului etiologic. În această primă perioadă, de circa 48 de ore, cînd medicul nu dispune decît de puține date de laborator, trebuie fixat *tratamentul inițial antimicrobian;* acesta poate rămîne definitiv sau poate fi schimbat ulterior, în funcție de rezultatele sosite.

Diagnosticul clinic poate fi, adesea, el singur, suficient pentru a fixa tratamentul antimicrobian (de ex., în scarlatină, erizipel, tifos exantematic etc.). Această conduită *nu anulează deloc necesitatea recoltării produselor de la bolnav pentru efectuarea tuturor examenelor de laborator,* necesare precizării diagnosticului, avînd în vedere erorile posibile ale diagnosticului clinic.

Examenul clinic, sprijinit de *datele de laborator,* trebuie să precizeze deci, în primul rînd, dacă bolnavul suferă sau nu de o boală infecțioasă. Nu orice stare febrilă exprimă obligatoriu o boală infecțioasă, deoarece febra poate fi manifestarea și altor stări morbide (neoplasm febril, colagenoză, reumatism articular acut, febră medicamentoasă etc.).

Examenul complet al bolnavului (anamneză, examen clinic, explorări de laborator) este indispensabil nu numai pentru diagnostic, dar și pentru a cunoaște, în vederea alegerii antibioticului: reactivitatea organismului, starea de sensibilizare la unele antibiotice, gradul de integritate a diverselor organe și țesuturi (plămîn, inimă, ficat, rinichi, sistem hematopoietic), starea de nutriție și de hidratare a organismului. *Precizarea stării funcționale a rinichiului este extrem de importantă,* pentru alegerea antibioticului celui mai puțin toxic și ajustarea dozelor, în funcție de insuficiența renală[61].

Examenul clinic trebuie să furnizeze și alte date de mare valoare, pentru stabilirea planului de tratament antimicrobian, și anume:

— forma clinică a bolii (severă, medie, ușoară);

— tipul de boală (generală sau infecție localizată);

— localizarea germenului (meninge, căi biliare, intestin);

— prezența complicațiilor, a focarelor septice, a metastazelor și sediul lor.

Precizarea etiologiei infecției, deci *diagnosticul etiologic,* prin mijloace de laborator, constituie o altă condiție esențială a tratamentului antimicrobian. Este necesar ca, pe cît posibil, agentul patogen să fie izolat prin culturi și identificat și, după caz, stabilită sensibilitatea lui la antibiotice

Scanned with OKEN Scanner

(antibiogramă). *Înainte de a se începe un tratament antimicrobian, trebuie să se recolteze de la bolnav toate produsele necesare analizelor de laborator* (exsudate, lichide purulente, sînge, spută, urină, fecale).

Izolarea și identificarea agentului patogen sînt necesare, îndeosebi cînd trebuie să se cunoască mai bine specia și tipul microbian în cauză, cu variantele lui calități patogenice, precum și cînd agentul microbian izolat este un germen cu o comportare variată față de antibiotice (stafilococi, bacili gramnegativi).

2. **Stabilirea necesității tratamentului antimicrobian.** Medicul trebuie să hotărască, dacă acest tratament este indispensabil și foarte urgent, dacă este necesar, dacă aplicarea acestei terapii este discutabilă sau dacă este inutil în boala respectivă. Nu toate infecțiile bacteriene necesită un tratament cu antibiotice, de ex., o toxiinfecție alimentară sau o enterocolită acută (în care antibioticele pot fi chiar nocive), o infecție localizată (un furuncul, un mic abces), o bronșită banală etc. De asemenea, identificarea unui fung într-un frotiu faringian sau de spută nu implică obligatoriu diagnosticul de boala fungică și deci nici tratament antifungic.

Este posibil ca infecția respectivă să fie produsă de un germen insensibil la antibiotice, așa cum apare frecvent în practică în bolile virale.

Tocmai în acest domeniu se fac cel mai frecvent *prescrieri inutile de antibiotice*, cu tot riscul reacțiilor adverse. De aceea, în orice statuare de tratament antimicrobian, *trebuie să se evalueze bine efectul terapeutic scontat, cu riscul reacțiilor adverse la antibiotice*.

3. **Alegerea substanței antimicrobiene.** Aceasta se face pe baza mai multor *criterii*.

Criteriul de urgență este primul care se discută. Pînă la obținerea rezultatelor de laborator, trebuie precizată o terapie antimicrobiană „empirică" (bazată pe experiență), adaptată situației de urgență clinice, și care să acopere, prin spectrul antimicrobian, pe cît posibil, toate microorganismele presupuse că au generat infecția. Astfel, într-o septicemie cu poarta de intrare genitală (post partum sau post abortum), trebuie inițiat imediat un tratament antimicrobian compus din 2—3 antibiotice, și anume: o betalactamină+un aminoglicozid+un antibiotic activ pe anaerobi (metronidazol sau clindamicină), care să corespundă etiologiei posibile și complexe a infecției (stafilococi rezistenți la penicilină, bacili gramnegativi, anaerobi gramnegativi și grampozitivi).

Este de dorit, totuși, să se recurgă la *un singur antibiotic* (antibioticoterapie „țintită"), alegînd pe cel mai activ în infecția dată (dacă este posibil bactericid), cel mai puțin toxic, cel mai puțin expus să conducă la apariția rezistenței microbiene și, pe cît posibil, cel mai puțin costisitor. *Asocierile de antibiotice* trebuie să fie bine justificate (vezi la pag. 208 acest subcapitol), deoarece expun la creșterea reacțiilor adverse, la interacțiuni nefavorabile și la creșterea costului tratamentului.

În *alegerea antibioticului*, trebuie să se țină seama de:

— *etiologia stabilită a infecției respective*, uneori clinic (erizipel, scarlatină etc.), dar de regulă prin izolarea și identificarea agentului patogen;

— *sensibilitatea la antibiotice a germenului izolat*, uneori cunoscută pentru unii germeni cu sensibilitate constantă (streptococi betahemolitici, pneumococ) sau testată prin antibiogramă (vezi și pag. 149 pentru pre-

Scanned with OKEN Scanner

cizarea situațiilor cînd antibiograma este obligatorie și cînd nu este).

Pentru menținerea sau modificarea dozei de antibiotic sau pentru schimbarea acestuia, se va determina *nivelul de antibiotic în serul bolnavului* și *puterea bactericidă a serului bolnavului* (vezi pag. 150 și 151).

Trebuie să se țină seama și de *calitățile farmacocinetice ale antibioticului* (absorbție, repartiție și difuziune în țesuturi, metabolism și eliminare), urmărind ca, în funcție de tipul infecției respective (sistemice, digestive, urinare, meningiene), să se obțină și să se mențină, cît timp este necesar, concentrația activă de antibiotic la nivelul localizării infecției. Anumite antibiotice sînt indicate pentru o localizare strict intestinală, altele pentru o infecție sistemică, altele pentru o infecție meningiană. O concentrație activă trebuie să depășească concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.), în formele medii și ușoare de infecție, în timp ce în cele severe (septicemii, meningite) trebuie să depășească concentrația minimă bactericidă (C.M.B.).

Toleranța antibioticului și *reacțiile adverse posibile* (toxice, alergice și biologice) trebuie cunoscute și evaluate bine, înainte de a alege un antibiotic. În mod special, acestea trebuie analizate în legătură cu vîrsta bolnavului, cu starea fiziologică (sarcină) și cu starea funcțională a anumitor organe (ficat, rinichi), cu rol în metabolismul și în eliminarea substanțelor antimicrobiene. Tratamentul antimicrobian trebuie „croit" pentru fiecare pacient, pentru a fi eficace și sigur!

4. Stabilirea planului terapeutic:

— *Doza optimă* este aceea care asigură concentrația minimă inhibitorie sau cea bactericidă pentru distrugerea germenului respectiv și prin care se previn recidive și dezvoltarea rezistenței microbiene (favorizată de subdozări). În stabilirea dozei optime, trebuie să se țină seama de *marginea dintre nivelul terapeutic și cel toxic*. Pentru unele antibiotice (peniciline, cefalosporine), această margine este foarte largă, doza optimă fiind stabilită, în general, independent de greutatea corporală a pacientului. Pentru alte antibiotice (de ex., aminoglicozide), la care marginea între nivelul terapeutic și cel toxic este îngustă, doza se va stabili strict după greutatea corporală (de ex. 5 mg/kilocorp/24 de ore, pentru gentamicină)*.

Mai trebuie să se țină seama de *farmacocinetica antibioticului* respectiv, de *forma clinică a bolii*, de anumite localizări (biliare, meningiene) și mai ales de *starea funcției renale* (vezi pag. 214). În insuficiența renală, prima doză trebuie să fie aceeași ca pentru un rinichi sănătos, și numai după aceea, în ziua următoare, se reduce doza, corespunzător cu gradul insuficienței renale.

— *Calea de administrare* este decisă de tipul de infecție, de localizarea maximă a infecției și de calitățile farmacologice ale antibioticului. *În toate formele clinice severe, se recurge la administrarea parenterală a antibioticului*, calea orală fiind nesigură ca absorbție. Excepție fac infecțiile intestinale (dizenteria, holera etc.), precum și o boală sistemică (febra tifoidă), în care administrarea cloramfenicolului pe cale orală este sigur superioară administrării parenterale, din cauza unei foarte bune absorbții și concentrări în formațiile limfatice intestinale (sediul densității maxime microbiene).

În *infecțiile severe* (septicemii, meningite etc.), în care se stabilesc doze zilnice mari, este indicat ca să se

---

* Pentru orice antibiotic, se va ține seama și la adult de greutatea corporală. Nu poate fi identică doza la un adult de 100 de kg, cu aceea la o femeie de 50 kg!

Scanned with OKEN Scanner

recurgă imediat la administrarea pe cale intravenoasă (sau intramusculară) din primele minute, a unei părți importante din doza de 24 de ore, care să asigure un nivel eficace al antibioticului în sînge și țesuturi. În alte boli, dimpotrivă, tratamentul antimicrobian se începe gradat, pentru evitarea unui efect Herxheimer (febră tifoidă, sifilis).

— *Ritmul de administrare* (interval între doze) are în vedere stabilirea și menținerea la nivelul procesului infecțios a unei concentrații minime, inhibitorii sau bactericide (C.M.I., C.M.B.), care să nu scadă sub C.M.I. sau C.M.B. ale germenului cauzal. Această cerință apare maximă în infecțiile acute și supraacute, în timp ce în cele subacute și cronice, tratamentul antimicrobian poate fi discontinuu, intermitent. Un exemplu îl constituie tuberculoza (forma uzuală), în care se aplică antibiotice de 2 ori pe săptămînă. Unii autori au folosit și în infecții acute terapia intermitentă, cu 1—2 administrări de antibiotice pe zi, cu rezultate bune. Pentru unele infecții cu germeni sensibili, se pot aplica preparate de antibiotice-depozit cu eliminare lentă la intervale mai mari (procainpenicilina, benzatinpenicilina).

— *Viteza de aplicare* a tratamentului antimicrobian trebuie respectată totdeauna în infecțiile severe.

— *Durata tratamentului antimicrobian* este, teoretic, delimitată de încetarea procesului infecțios, cu suprimarea agentului patogen din organism. În practică, această durată se stabilește în funcție de următoarele condiții:

— tipul de infecție (acut, subacut sau cronic) și localizările infecției — focare, metastaze diverse, localizări osoase (septicemii, endocardite);

— evoluția clinică și de laborator a infecției, controlată pentru fiecare caz în parte;

— toleranța, ca durată și toxicitate cronică a antibioticului respectiv;

— în toate cazurile, în stabilirea duratei, trebuie respectată o margine de siguranță.

5. **Asocierea mijloacelor de apărare nespecifică și a altor măsuri terapeutice** (*chirurgicale* etc.). Terapia antimicrobiană nu totdeauna este suficientă, singură, să salveze bolnavul. *„Terapia magna sterilisans"*, conceptul lui Ehrlich, nu este realizabil întocmai *in vivo* și adesea un tratament intens bactericid, inițial, poate declanșa un fenomen Herxheimer, printr-o endotoxemie brutală, așa cum s-a întîmplat la începutul chimioterapiei în sifilis, în febra tifoidă și în bruceloză.

Pe de altă parte, în *formele clinice hipertoxice* ale unor boli (scarlatină, septicemie, febră tifoidă, antrax etc.), salvarea bolnavului se obține prin suplimentarea tratamentului antibacterian, în mod necesar, cu corticoizi pe cale intravenoasă, cu un ser antitoxic, sau gammaglobuline (i.v.). Organismul infectat nu poate fi conceput, în nici un caz, ca o eprubetă cu microbi (!), care trebuie sterilizat.

Pentru a se evalua corect șansele de vindecare ale bolnavului tratat cu antibiotice, trebuie să se țină seama de *gradul de rezistență nespecifică antiinfecțioasă a organismului respectiv* (starea de nutriție, aparatul fagocitar, cu tot ansamblul factorilor de apărare nespecifică), cunoscînd că toate aceste mecanisme naturale de apărare antiinfecțioasă dețin un rol esențial în eradicarea procesului infecțios.

În acest scop, este necesară completarea tratamentului antimicrobian cu *mijloace care cresc sau stimulează apărarea antiinfecțioasă nespecifică a organismului:* gamma-globuline, concentrat leucocitar, transfuzii de sînge, vitamine, factori nutritivi

Scanned with OKEN Scanner

pe cale parenterală, administrarea de interferon. Alte mijloace sînt acelea care *stimulează imunitatea nespecifică:* inductori de interferon, factorul de transfer, imunostimulente, proteinoterapie nespecifică, vaccinuri polimicrobiene. Deseori, numai cu aceste măsuri, s-au depășit situații de impas terapeutic în infecții grave, prelungite.

Antibioticele nu pot înlocui tratamentul chirurgical, atunci cînd acesta se impune, prin incizia unei colecții purulente (abces, flegmon, colecții purulente diverse) sau prin excizarea unor sechestre osoase (în osteomielită), pleurotomie într-o pleurezie purulentă persistentă etc.

În concluzie, antibioticele nu trebuie concepute ca unica măsură de luptă împotriva infecțiilor, ci tratamentul antimicrobian trebuie completat, obligatoriu, cu celelalte măsuri, care contribuie la lichidarea infecției.

6. **Colaborarea cu laboratorul clinic.** În utilizarea rațională a antibioticelor, o bună cooperare cu un laborator clinic, dotat uzual, este indispensabilă.

a) Laboratorul necesar în acest scop, este un *laborator clinic cu dotare normală,* ca laborator de bacteriologie, testarea antibioticelor și laborator de biochimie, și nu este nevoie de un laborator special dotat.

Funcțiile unui astfel de laborator sînt (vezi pag. 147):

— *izolarea* și *identificarea agenților patogeni*;

— *testarea sensibilității la antibiotice a germenilor izolați* (antibiograma), în vederea selectării antibioticului adecvat;

— *determinarea C.M.I.* (concentrația minimă inhibitorie) și *C.M.B.* (concentrația minimă bactericidă);

— *determinarea puterii bactericide a serului bolnavului*, tratat cu antibiotice, față de agentul cauzal izolat de la bolnav;

— *determinarea nivelului de antibiotic în sînge* (îndeosebi pentru antibioticele toxice);

— *testarea unor asocieri de antibiotice* cu efect sinergic.

La aceste funcții se adaugă, desigur, determinările cerute de modificările hemodinamice, biochimice și imunologice, care apar în cursul bolilor infecțioase.

b) Un astfel de laborator este necesar a fi consultat și folosit și *pentru conducerea tratamentului antimicrobian.* Numai cu „simțul clinic", cu impresia clinică, nu se mai poate aprecia eficacitatea terapiei date și ducerea la bun sfîrșit a vindecării unor septicemii, endocardite, sau meningite. Tatonările și schimbările dese, nefondate, ale antibioticelor echivalează cu o terapeutică antimicrobiană „oarbă".

c) *Rezultatele laboratorului* nu trebuie să reprezinte pentru medicul clinician un ordin, ci o *informare,* interpretată și utilizată de acesta în complexul tuturor datelor pe care le deține despre bolnav.

d) Pentru tratamentul unor infecții, deosebit de grave și de durată (endocardite, infecții fungice sistemice, infecții sistemice cu anaerobi), astfel de cazuri pot fi concentrate în *centre de tratament special dotate,* unde se poate realiza și o adevărată „monitorizare" a tratamentului antimicrobian, cu ajutorul laboratorului.

ASOCIERI DE ANTIBIOTICE

Antibioticoterapia ideală, cu un singur antibiotic eficace (monoterapie antimicrobiană sau terapie „țintită") nu este totdeauna posibilă. Asocierea de 2 (excepțional 3) antibiotice devine justificată în următoarele situații și scopuri:

Scanned with OKEN Scanner

1. *Tratamentul inițial de urgență al unor boli infecțioase grave, pînă la precizarea etiologiei* (septicemii, meningite purulente, pneumonii severe) și identificarea agentului cauzal, se face, de obicei, cu 2 antibiotice, care realizează un spectru antimicrobian cît mai cuprinzător. Astfel, într-o *pneumonie severă,* se începe cu asocierea ampicilină+oxacilină sau un aminoglicozid (gentamicină sau kanamicină)+o penicilină; într-o *meningită purulentă,* se începe cu asocierea ampicilină+cotrimoxazol sau cloramfenicol+cotrimoxazol; într-o *septicemie,* se începe cu asocierea gentamicină+oxacilină; în meningita neonatală: ampicilină+gentamicină.

Sînt apoi *boli extrem de grave* (pesta, morva și altele), în care asocierea de 2 (3) antibiotice este obligatorie, ca și în unele boli infecțioase greu sterilizabile (bruceloza, listerioza, endocardite).

2. *Bolile infecțioase cu etiologie polimicrobiană* necesită, de asemenea, o asociere de antibiotice, ca de ex.: peritonite purulente, supurații pulmonare, septicemii post abortum (frecvent polimicrobiene). În aceste cazuri, se recurge la o asociere de antibiotice, care să fie active față de mai multe categorii de germeni. Astfel, într-o *septicemie post abortum* se recurge la o triplă asociere, compusă din:

— o betalactamină (penicilina G, oxacilină), pentru cocii grampozitivi și anaerobii grampozitivi;

— un aminoglicozid (gentamicina), pentru bacilii gramnegativi;

— clindamicină sau metronidazol, pentru anaerobii gramnegativi (Bacteroides și alții).

3. *Tratamentul infecțiilor la pacienți cu imunitate deficitară* (congenitală sau dobîndită). Se asociază, de regulă, o betalactamină (penicilină, oxacilină, ampicilină)+un aminoglicozid (gentamicină) sau o betalactamină+o cefalosporină, sau acid clavulanic+amoxicilină (Augmentin).

4. *Prevenirea instalării rezistenței microbiene,* prin asocieri de antibiotice, s-a arătat destul de limitată, fiind probată numai în *asocierea de tuberculostatice:* izoniazidă+rifampicină+etambutol, sau alte duble sau triple asocieri de tuberculostatice. Acest efect, de prevenire a chimiorezistenței, se explică prin aceea că apariția unei mutante rezistente la izoniazidă (posibil 1/100 000 din populația bacteriană) poate fi contracarată prin acțiunea unui alt tuberculostatic (rifampicină, streptomicină), care se va exercita și asupra tulpinilor rezistente la izoniazidă și, invers, acțiunea izoniazidei se va exercita și asupra mutantelor rezistente la streptomicină (1 la 10^7).

O altă justificare a triplei asocieri în chimioterapia antituberculoasă se explică prin modul diferit de acțiune al acestora și prin care se completează reciproc:

— izoniazida este bactericidă în faza de multiplicare intensă;

— rifampicina este bactericidă cu acțiune și asupra bacililor în multiplicare lentă;

— pirazinamida are efect asupra bacililor fagocitați și semidormanți (pH acid);

— streptomicina are efect asupra bacililor extracelulari (în pH alcalin).

Alte asocieri de antibiotice, în același scop, nu s-au confirmat. În nici un caz, nu este permis să se asocieze 2 antibiotice cunoscute că produc rezistență încrucișată, cum sînt antibioticele din grupul tetraciclinelor sau din grupul macrolidelor, și nici 2 aminoglicozide (!).

5. *Creșterea acțiunii antimicrobiene* se poate obține numai printr-un *efect sinergic,* sau cel puțin *aditiv* al asocierii de antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

În această privință, trebuie reamintit că, prin asocierea de antibiotice, poate rezulta una din următoarele situații:

— *indiferență* (efectul obținut este identic cu acela realizat de fiecare antibiotic luat separat), deci asociere inutilă;

— *însumare* sau *adițiune* (efectul obținut este egal cu suma acțiunii fiecărui antibiotic, socotit separat);

— *sinergism* (efectul obținut este mai mare decît suma acțiunilor celor 2 antibiotice);

— *antagonism* (acțiunea combinată este mai mică decît aceea obținută cu un singur antibiotic), deci asociere defavorabilă.

În practică, sinergismul se obține rar, cel mai frecvent se obține efectul de însumare și cel de indiferență.

Pentru a evita efectul de antagonism, este indicat *să nu se asocieze un antibiotic bactericid cu unul bacteriostatic* (de ex., o sulfamidă cu penicilină sau cloramfenicol cu penicilină), deoarece efectul bacteriostatic frînează faza de multiplicare a bacteriilor, asupra căreia acționează favorabil antibioticele bactericide.

Exemple de *asocieri sinergice:*

— *gentamicină* (sau alt aminoglicozid)+*carbenicilină,* pentru infecții cu Pseudomonas aeruginosa (piocianic);

— *streptomicină* sau alt aminoglicozid+*penicilină G* sau *ampicilină,* pentru infecții cu enterococ sau cu streptococ viridans;

— un *aminoglicozid* (gentamicină) +o *betalactamină* (penicilină de semisinteză), în septicemii cu stafilococ auriu;

— *polimixină+acid nalidixic,* pentru infecții cu Serratia[9];

— *amfotericină B+flucitozină,* în infecții cu Cryptococcus neoformans;

— o *sulfamidă+pirimetamină,* în infecții cu protozoare (toxoplasmoză, malarie).

Alte asocieri sinergice: penicilină G+ampicilină; o cefalosporină+gentamicină; cotrimoxazol+antibiotice bactericide; trimetoprim+sulfametoxazol (cotrimoxazol) etc.

Critica asocierilor de antibiotice. Cu excepția situațiilor și a obiectivelor din exemplele mai sus expuse, alte asocieri de antibiotice nu sînt justificate, fiind criticabile pentru următoarele motive:

— nu aduc un plus de eficiență (asociere inutilă);

— cresc riscul reacțiilor adverse prin 2—3 antibiotice (toxice etc.);

— pot să apară interacțiuni medicamentoase nefavorabile (ignorate sau necontrolate), de ex.: izoniazida+rifampicină (acțiune adversă pe ficat), neomicină+penicilină V etc.;

— crește inutil costul tratamentului;

— se favorizează dezvoltarea rezistenței microbiene, prin apariția de plasmide cu mai multe gene de rezistență;

— producerea comercială de asocieri de antibiotice (de ex.: penicilină G+streptomicină, tetraciclină+oleandomicină etc.) este criticabilă și interzisă în unele țări.

ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE LA GRAVIDE

În terapia antiinfecțioasă *la gravide,* trebuie să se țină seama, pe lîngă principiile de bază expuse, ca antibioticul sau chimioterapicul administrat să îndeplinească următoarele condiții suplimentare:

— *să convină organismului gravidei,* care deși se comportă ca un organism normal, prezintă totuși uneori o sensibilitate mai mare la doze mari de tetraciclină, mai ales aplicate pe cale intravenoasă (decese prin degenerescență hepatică grăsoasă);

— *să nu afecteze,* în traversarea transplacentară, *embrionul* sau *fătul,*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXIX

Antibiotice și chimioterapice în sarcină

Substanțe antimicrobiene	Perioada			Risc pentru embrion ori făt
	Trim. I (embriogeneză)	Trim. II și III (per. fetală)	Perinatală	
Penicilină G	Da	Da	Da	0
Oxacilină	Da	Da	Da	0
Ampicilină și similare	Da	Da	Da	0
Carbenicilină	Da	Da	Da	0
Cefalosporine	Da	Da	Da	0
Aminoglicozide (gentamicină etc.)	Nu	Nu	Nu	*Lezarea perechii a VIII-a de nervi cranieni*
Polimixine (Colistină)	Nu	Nu	Nu	*Lezarea perechii a VIII-a de nervi cranieni*
Lincomicină	Da	Da	Da	0
Eritromicină	Da	Da	Da	0
Rifampicină	Nu	*Dubios*	*Dubios*	Date discordante: efect teratogen?
Cloramfenicol	*Dubios*	*Dubios*	Nu	*Sindrom cenușiu*
Tetracicline	*Dubios*	Nu	Nu	*Discromie dentară* *Leziuni osoase*
Cotrimoxazol	Nu	Nu	Nu	Efect teratogen?
Sulfamide	Da	Da	Nu	*Hemoliză. Icter nuclear*
Nitrofurantoină	*Dubios*	Da	Nu	*Dinți galbeni. Teratogen?*
Chinolone: (acid nalidixic, pefloxacină etc.)	Nu	Nu	Nu	Teratogene. Hemoliză
Izoniazidă	Da	Da	Da	0
Etambutol	Da	Da	Da	0
Etionamidă	Da	Da	Da	0
Amfotericina B	Nu	Nu	Nu	*Nefrotoxică*
Metronidazol	Nu	Nu	Nu	Teratogen?
Pirimetamină	Nu	*Dubios*	Da	Teratogen? Deficit de acid folic
Antivirale:				
Amantadina	Nu	Nu	Nu	*Embriotoxică. Teratogenă*
Vidarabina	Nu	Nu	Nu	*Teratogenă*
Acyclovir	Da	Da	Da	0
Ribavirina	Nu	Nu	Nu	*Embriotoxică. Teratogenă*
Interferon	Nu	Nu	Nu	*Embriotoxic*

Da = permis
Dubios = sînt posibile reacții adverse (riscuri)
Nu = contraindicație.

cu determinarea de *efecte teratogene* sau *toxice* pentru făt.

Pătrunderea antibioticelor în circulația fetală și în lichidul amniotic se face în concentrații terapeutice corespunzătoare de 50—80% față de titrul sanguin matern, pentru majoritatea antibioticelor, ceea ce permite tratamentul unei infecții transmisibile în făt.

Efecte nocive pentru embrion și făt, apar din partea unor antibiotice și chimioterapice, care trebuie evitate la gravide[31]. Aceste reacții adverse, *teratogene* și *toxice,* trebuie privite separat, pentru 3 perioade, embrionară, fetală și prenatală, corespunzînd celor 3 trimestre din sarcină (tabelul XXIX). Pentru unele substanțe antimicrobiene, reacția adversă este nestabilită sau nesigură, dar și în aceste cazuri prudența recomandă abținerea.

În *primul trimestru* al embriogenezei, există riscul de a fi provocate

malformații sau *avort*. Astfel, pirimetamina (Daraprim), antagonist al acidului folic, care intră în tratamentul malariei și al toxoplasmozei, ca atare, sau în asociere cu sulfadoxina în același medicament (Fansidar), poate produce moartea embrionului, cu avort, sau efecte teratogene. Un alt medicament, trimetoprimul, care intră în compoziția cotrimoxazolului, intervine în metabolismul folat al bacteriilor și este de asemenea contraindicat în sarcină. Tetraciclinele pot provoca malformații scheletice. Streptomicina, gentamicina și toate aminoglicozidele au efect oto- și nefrotoxic (pot provoca acuzie, hipoacuzie), fiind de asemenea contraindicate în sarcină. Sulfamidele pot determina tulburări de embriogeneză și sînt contraindicate.

În *al doilea trimestru*, tetraciclinele pot provoca discromii dentare și malformații scheletice; aminoglicozidele afectează perechea a VIII-a de nervi cranieni (pericol de surditate).

În *al treilea trimestru* și în *perioada prenatală*, se mențin aceleași restricții și, în plus, pericolul unor reacții adverse din partea cloramfenicolului și al sulfamidelor, care nu pot fi metabolizate de organismul fătului.

După pneumologi, izoniazida, etionamida și rifampicina pot fi folosite la gravidele cu tuberculoză fără riscuri, Jentgens (1975), pe baza observației a 146 de gravide, care au luat rifampicină, consideră că nu este justificată întreruperea medicală a sarcinei.

Pentru multe chimioterapice și antibiotice, nu este stabilit dacă prezintă sau nu reacții adverse pentru făt (opiniile fiind discordante sau lipsind datele).

În general, ca orice terapeutică medicamentoasă *la gravide, tratamentul antimicrobian se va face numai cînd este strict necesar pentru sănătatea gravidei.*

Pentru tratamentul antimicrobian *la gravide, pot fi folosite următoarele antibiotice și chimioterapice: penicilina G și toate penicilinele de semisinteză, carbenicilina, cefalosporinele, lincomicina, eritromicina.* Pentru tratamentul infecțiilor urinare, care sînt frecvente la gravide, pot fi folosite: *carbeniciline* (orale), *ampicilina* și *cefalosporine*. Nitrofurantoina și sulfamidele (sulfizoxazol) sînt utilizabile (există rezerve pentru perioada ultimului trimestru).

UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR LA COPIL

PRINCIPII CĂLĂUZITOARE

A. **Nou-născuți și prematuri.** În alegerea și utilizarea antibioticelor la nou-născuți, la prematuri și la sugari, trebuie să se țină seama de *farmacocinetica* și de *reacțiile adverse* la această vîrstă, care diferă față de adult, în funcție de o serie de particularități ale organismului la copilul mic.

1. La *nou-născuți* și la *prematuri*, antibioticele au un *timp de înjumătățire mai lung*, persistînd mai îndelung în organism, față de copilul mare și adult. Această eliminare mai lentă se datorește imaturării funcției renale, rata de filtrare glomerulară fiind mai slabă față de copilul mare. Din această cauză, *terapia parenterală cu antibiotice se administrează într-un dozaj mai redus* și *la intervale mai mari*, la prematur și în primele 2 săptămîni de viață.

2. *Absorbția* pe cale *intestinală* se face într-o *rată mai mare*, față de adult, din cauza permeabilității digestive crescute. Astfel, antibiotice toxice, ca neomicina și colistina, care la adult practic nu se absorb pe cale digestică (circa 2—3%), la prematur și la nou-născut, se absorb în cantități mai mari, devenind astfel periculoase și contraindicate.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Insuficiența unor activități enzimatice și a funcțiilor renale și hepatice,* care participă la transformarea și eliminarea antibioticelor și chimioterapicelor la această vîrstă impun anumite precauții și contraindicații. Astfel, sulfamidele nu se administrează în primele 4 săptămîni de viață (ca și în sarcină), deoarece acetilarea și glicuronizarea, indispensabile în metabolizarea și eliminarea sulfamidelor, nu sînt satisfăcătoare, iar hiperbilirubinemia, care apare după tratamentul cu sulfamide, cu pericolul icterului nuclear (encefalopatia bilirubinemică), se explică prin competiția sulfamidelor cu sediile de conjugare ale bilirubinei (eliminarea bilirubinei în formă legată și conjugată este împiedicată). De asemenea, cloramfenicolul este contraindicat sau permis cu mare precauție, în doze mici, deoarece nu se poate face glicuronoconjugarea antibioticului în ficat, cu pericolul apariției „sindromului cenușiu" (colorație cenușie a tegumentului, greață, vărsături, somnolență, hipotensiune și colaps circulator, cu exitus în 1—3 zile).

4. *Alte particularități:* sensibilitatea mai mare a eritrocitelor la diverse substanțe, funcții de transport redus, imaturitatea funcțiilor de detoxifiere și de excreție a substanțelor chimice, sensibilitatea mai mare a sistemului nervos central la bilirubina conjugată.

5. *Antibioticele se administrează pe cale parenterală,* pentru a asigura niveluri adecvate, sanguine și tisulare, în toate infecțiile severe.

Alte particularități impun următoarele *reguli generale:* indicații strict necesare, alegerea unor antibiotice adecvate și a celor mai puțin toxice, doze adecvate, tratamente scurte[71]. Doza se calculează la aproximativ 1/10 din doza adultului sau (mai exact) după nomograme, care au în vedere suprafața corporală a copilului. În general, se preferă monoterapia.

Antibioticele de elecție, pentru nou-născut, prematur și sugar, sînt:

— *Penicilina G,* în doză de 50 000—100 000 U.I./kilocorp/zi, la nou-născut, divizată în 2—3 subdoze, iar la sugar 100 000—200 000 U.I./kilocorp/zi.

— *Oxacilina,* parenteral, în doză de 100—200 mg/kilocorp/zi, divizată în 2—3 doze, iar oral în doză de 200 mg/kilocorp/zi.

— *Ampicilina,* în doză de 100—200 mg/kilocorp/zi (intramuscular sau intravenos).

— *Carbenicilina,* în doză de 250 mg/kilocorp/zi (infecții cu Ps. aeruginosa și Proteus).

— *Cefalotina,* în doză de 10—20 mg/kilocorp/zi.

— *Eritromicina,* în doză de 10 mg/kilocorp/zi (intravenos) și 20—40 mg/kilocorp (oral).

Lincomicina, în doză de 10—20 mg/kilocorp/zi (intramuscular) și 30—60 mg/kilocorp/zi (oral).

Antibiotice de utilizat cu precauție (de strictă necesitate):

— *Aminoglicozidele* (gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina) se utilizează numai la nevoie, pentru infecțiile cu bacili gramnegativi, rezistenți la ampicilină *(Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Escherichia, Serratia* etc.), în cazuri de meningite, septicemii, bronhopneumonii etc.

Gentamicina se administrează în doza de 5 mg/kilocorp/zi, împărțită în 2—3 prize (intramuscular). În cazuri de meningite, se administrează și *intrarahidian* (1—2 mg/zi) sau *intraventricular* (1 mg/zi).

Tobramicina, în doză de 3—4 mg/kilocorp/zi.

Amikacina și *kanamicina,* în doză de 15 mg/kilocorp/zi.

Antibiotice de evitat:

— *Cloramfenicolul* (sindromul cenușiu sau agranulocitoză). *Se administrează numai în caz de meningită*

Scanned with OKEN Scanner

cu Haemophilus influenzae, rezistent la ampicilină (în doză de 25 mg/kilocorp/zi, la nou-născut) și *în meningite cu germeni rezistenți la alte antibiotice.*

— *Sulfamide* (toxice: hemoliză, icter nuclear).

— *Cotrimoxazolul* dă aceleași reacții adverse ca sulfamidele. Se poate totuși administra și la această vîrstă, în caz de strictă necesitate (meningite).

— *Chinolonele* (acidul nalidixic, noile chinolone) afectează cartilajul de creștere.

— *Tetraciclinele* se acumulează în oase, cu opriri în dezvoltarea scheletului, din cauza proprietății lor chelatoare și formării de complexe de tetraciclină+ortofosfat de calciu; uneori, dau hipertensiune intracraniană.

— *Rifampicina* (poate fi hepatotoxică) se poate da cu precauție (10 mg/kilocorp/zi).

B. **Sugari.** *Dozajul* antibioticelor la această vîrstă se apreciază, în general la 1/6 și apoi 1/5 (6—12 luni) din doza adultului. Doza exactă se calculează în mg/kilocorp/zi.

Se mențin *contraindicații* pentru tetracicline și chinolone.

C. **Copii.** *(1—15 ani). Doza* preconizată variază astfel, după vîrstă:

1—3 ani=1/4 din doza adultului
3—5 ani=1/3 din doza adultului
6—9 ani=1/2 din doza adultului
10—14 ani=3/4 din doza adultului.

Pentru antibioticele cu risc toxic mai mare, se va calcula doza recomandată în mg/kilocorp/zi, pentru fiecare antibiotic.

Dintre antibiotice, se menține *interdicția pentru tetracicline pînă la vîrsta de 12 ani,* dat fiind efectul nociv al acestora, care în perioada de formare a dinților (începînd cu ultimele 6 luni de sarcină) se depun în dinți, provocînd discromii dentare (dinți colorați în galben-brun) și inhibînd creșterea oaselor. De asemenea, *chinolonele rămîn contraindicate* la copii.

ANTIBIOTICELE IN INSUFICIENȚA RENALĂ

În practică, infecțiile pot surveni și necesită antibioticoterapie la o serie de persoane cu *insuficiență renală,* în următoarele situații:

— într-o insuficiență renală *acută,* instalată in cursul unei infecții (sistemice sau a aparatului excretor), pe care o însoțește;

— într-o insuficiență renală *cronică,* în cursul căreia apare o infecție;

— la o persoană *anefrică* (lipsită de rinichi și supusă hemodializei cronice) și care face o infecție.

În toate aceste situații diferite și cu grade diferite de insuficiență renală, antibioticoterapia poate deveni periculoasă, prin acumularea în organism de cantități mari de antibiotice sau de metaboliți toxici ai acestora, mai ales în cazul antibioticelor cu un grad de nefrotoxicitate.

Conduita în aceste cazuri constă din următoarele măsuri:

— *modificarea schemelor terapeutice și ajustarea lor* (scăderea dozelor sau prelungirea intervalelor), în funcție de gradul insuficienței renale;

— *introducerea unor controale de laborator,* prin dozarea antibioticelor în ser și evaluarea gradului de insuficiență renală („monitorizarea" tratamentului antimicrobian).

Trebuie reținută o *clasificare a antibioticelor, după calea lor preponderentă de eliminare și după potențialul lor nefrotoxic.*

A. *Antibiotice și chimioterapice cu eliminare preponderent renală și lipsite de toxicitate renală* (sau cu totul redusă): penicilina G, penicilinele de semisinteză (oxacilina, ampicilina, carbenicilina), cefalosporinele (cu excepția cefaloridinei, care este nefro-

Scanned with OKEN Scanner

toxică), lincomicina, clindamicina, eritromicina, cotrimoxazolul, etambutolul, etionamida.

Acestea sînt antibioticele de elecţie în tratamentul infecţiilor cu insuficienţă renală.

B. *Antibiotice cu eliminare preponderent renală şi toxicitate renală foarte mare:* toate *aminoglicozidele* (gentamicina, tobramicina, sisomicina, kanamicina, amikacina, streptomicina), *polipeptidele* (polimixina B şi polimixina E=colistina), *cefaloridina, cicloserina, amfotericina B.*

În cazurile de insuficienţă renală, care necesită antibiotice, este absolut necesară ajustarea schemei terapeutice, prin scăderea dozelor (sau mărirea intervalelor), iar supravegherea prin laborator este maximă (concentraţii serice, determinarea creatininei serice).

C. *Antibiotice şi chimioterapice cu potenţial toxic, care nu se recomandă a fi utilizate în insuficienţa renală:* tetracicline (în special oxitetraciclina, rolitetraciclina şi tetraciclina), sulfamidele, cloramfenicolul şi rifampicina (aceasta din urmă prin riscul declanşării insuficienţei renale acute).

Pentru *conducerea terapiei cu antibiotice în insuficienţa renală,* s-au elaborat variate *f o r m u l e,* cu caracter orientativ, care ţin seama de gradul insuficienţei renale, prin testul de epurare a creatininei serice sau prin dozarea creatininei serice, sau prin formule mai complicate.

Redăm, pentru orientare, în tabelul XXX, după Reubi, o metodă de evaluare a gradului de afectare a funcţiei renale, în funcţie de cantitatea creatininei serice.

O formulă simplă (după R. van Scoy şi W. Wilson)[61] de estimare a funcţiei renale la adulţi, bazată pe concentraţia creatininei serice este următoarea:

$$\frac{140 - \text{vîrsta (în ani)}}{\text{Concentraţia creatininei (mg/dl)}}$$

Exemplu: bolnav în vîrstă de 40 de ani, cu o creatinină serică de 3 mg/dl, are un clearance de creatinină rezultată din 140—40/3=33 ml/minut.

Estimarea funcţiei renale este deci de 33% din funcţia renală normală. La femei, se multiplică rezultatul cu 0,9. Pentru un clearance la creatinină de 100 ml/minut şi mai mult, nu se reduce doza de antibiotic; pentru rezultate sub 100, se reduce doza, în funcţie de estimarea la % a funcţiei renale.

TABELUL XXX

Evaluarea funcţiei renale în relaţie cu creatinina serică

(după Reubi)

Creatinina serică (mg %)	*Funcţia renală* (% din valoarea normală)
Mai mică decît 1,3	Peste 50%
1,3—2,5	25—50%
2,5—10	10—25%
Peste 10	Mai mică decît 10 %

Alţii folosesc formule complexe, cu nomograme pentru calcularea suprafeţei corporale şi recalcularea clearance-ului de creatinină la suprafaţa standard, precum şi diverse ecuaţii de calcul.

În afară de aceste estimări indirecte, conducerea tratamentului se asigură prin *determinări ale concentraţiilor antibioticelor în ser,* permiţînd astfel evitarea depăşirii concentraţiei maxime, ceea ce pentru aminoglicozide în special, este esenţial (dar şi pentru orice alt antibiotic).

A l t e r e g u l i. Există antibiotice, care nu necesită reducerea dozei la bolnavii cu insuficienţă renală (în special acelea care sînt metabolizate în ficat): eritromicina, clindamicina, oxacilina, cloramfenicolul.

Toate „ajustările" la schema terapeutică trebuie să ţină seama şi de *starea funcţiei hepatice.* În situaţiile de insuficienţă hepatică, concomitentă

Scanned with OKEN Scanner

cu cea renală, se reduc și mai mult dozele de antibiotice (peniciline, cefalosporine).

Doza inițială trebuie să fie totdeauna doza uzuală „de încărcare". Astfel, doza de gentamicină trebuie să fie de 5 mg/kilocorp/zi. A doua zi doza se reduce, în funcție de calculul insuficienței renale și se controlează prin laborator pentru siguranță, nivelul de antibiotic.

Pentru *anefrici*, aflați în hemodializă cronică, care necesită antibiotice, dozele de antibiotic se administrează după fiecare hemodializă (la sfîrșitul acesteia). Este necesar ca nivelurile antimicrobiene serice la acești bolnavi să fie determinate des („monitorizare"). Doza și intervalele de administrare variază pentru fiecare antibiotic.

CAUZE DE INSUCCES IN TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN

Aprecierea eficienței tratamentului antimicrobian se face după o serie de *criterii*, și anume:

— *criterii clinice* (examenul clinic zilnic, inclusiv decelarea reacțiilor adverse);

— *criterii furnizate de laboratorul bacteriologic*, cuprinzînd: date privind agentul cauzal și sensibilitatea lui la antibiotice, date privind farmacocinetica antibioticului utilizat în organism (în legătură cu C.M.I. și C.M.B.), activitatea bactericidă a serului bolnavului față de germenul în cauză (în conducerea unor tratamente prelungite), controlul nocivității antibioticoterapiei (niveluri de antibiotic);

— *alte criterii paraclinice* (leucograma, V.S.H., proteina C reactivă, electroforeza, examene biochimice diverse, examenul radiologic).

Toate aceste date trebuie culese și analizate în ansamblu, pentru evaluarea tratamentului antimicrobian. Cea mai frecventă eroare care se face este aceea de a se judeca antibioticul unilateral, după criteriul febrei în următoarele 24 de ore. Antibioticul nu trebuie considerat un antitermic, de la care se așteaptă scăderea febrei în 24 de ore! Sînt necesare 3—4 zile, pentru a ne orienta, după evoluția temperaturii și a celorlalte simptome și semne clinice, iar pentru unele boli infecțioase (septicemii, endocardite, meningite) se pot scurge multe zile pînă la normalizarea temperaturii și pînă la o evidentă ameliorare clinică.

În practică, pot surveni numeroase situații, în care se constată obiectiv un *insucces* al tratamentului antimicrobian. Cauzele sînt variate și trebuie analizate și remediate rapid. Ele pot depinde de:

— *cunoștințele medicului și calitatea diagnosticului și tratamentului aplicat;*

— *particularitățile microorganismului patogen cauzal;*

— *particularitățile organismului bolnavului.*

A. Cauze care țin de diagnostic și tratament:

— *Eroare de diagnostic* sau *diagnostic incomplet:* tratarea cu antibiotice a unei boli febrile, care nu este o infecție (neoplasm febril, colagenoză, leucoză etc.) sau o boală virală insensibilă la antibiotice; izolarea unui germen, care nu este agentul cauzal real (germen de „sortie" sau saprofit comensual); neefectuarea unei culturi pe medii anaerobe, într-o boală sistemică, probabil septicemică (poate duce la ignorarea unei etiologii în 20—30% din cazuri).

Tot aici intră toate *defecțiunile de tehnică de diagnostic microbiologic:* în recoltarea produselor pentru laborator, în calitatea și felul mediilor folosite, în condițiile de transport, în examinarea preparatelor.

— *Plan terapeutic eronat:* prescrierea unui antibiotic ineficient într-o boală infecțioasă (virală), cu un agent cauzal insensibil la substanțele anti-

Scanned with OKEN Scanner

microbiene în uz; alegerea unui antibiotic nepotrivit pentru germenul în cauză sau care, prin calitățile lui farmacocinetice, nu oferă o concentrație optimă la nivelul procesului infecțios; asociere nepotrivită de antibiotice (antagonică); ignorarea unor reguli de folosire a antibioticelor (interacțiune cu alte medicamente, pH nefavorabil, dozaj suboptimal, cale de administrare inadecvată, durata insuficientă a tratamentului; nefolosirea laboratorului în conducerea tratamentului — C.M.I. niveluri sanguine, testul bactericid al serului bolnavului); omiterea terapiei locale (chirurgicale); omiterea terapiei generale, de creștere a rezistenței nespecifice (la pacienții debilitați, cu deficit sanguin); tratament instituit prea tardiv (prezența de metastaze septice nesterilizabile — intrahepatice, intracerebrale — degenerescențe organice ireversibile).

B. **Cauze care țin de microorganismul patogen cauzal:**

— *Infecție mixtă nerecunoscută* (germen aerob+germen sau germeni anaerobi, într-o septicemie de origine genitală).

— *Apariția rezistenței la antibiotice a germenului respectiv,* rapid, într-o treaptă (streptomicină, rifampicină), sau lent (peniciline, cotrimoxazol).

— *Persistența bacteriană,* prin apariția, în populația bacteriană, a unor forme bacteriene modificate și neafectate de antibiotice (formele „L", denumite protoplaști, sferoplaști sau *persisters*), care duc la perpetuarea infecției. În cursul tratamentelor cu peniciline sau cu cefalosporine, pot să apară astfel de bacterii persistente, care și-au pierdut peretele bacterian, devenind astfel insensibile la acțiunea acestor antibiotice (care acționează pe peretele bacterian). Apariția de *persisters* poate explica întîrzierea unor vindecări în endocardite, în tuberculoză, în infecții stafilococice sau în bruceloză (unde aceste microorganisme persistă în focare încapsulate). Distrugerea acestor forme ale microorganismelor patogene se rezolvă numai prin mijloace de apărare nespecifice ale organismului (fagocitoză, factori serici).

— *Apariția unei suprainfecții bacteriene,* prin invadarea organismului cu un alt germen, selectat din flora endogenă și rezistent la antibioticul folosit (stafilococi, bacili gramnegativi, fungi) sau prin suprainfecția cu un alt germen din mediul spitalicesc.

— *Existența unei colecții purulente ignorate* (abces, metastaze osoase), care necesită o intervenție chirurgicală (cauză frecvent ignorată în practică).

C. **Cauze care țin de organismul bolnavului** (insuficiența mijloacelor apărare naturală, organisme cu „imunitate compromisă"):

— *Defecte de ordin genetic, cu predispoziție la infecții:* agammaglobulinemia (boala Burton), aplazie timică (sindromul di George), deficiențe ale fagocitelor (boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak-Higashi, sindromul de leucocite „lenețe").

— *Rezistență scăzută la infecții prin boală debilizantă* (leucoze, neoplasme) sau prin agranulocitoză.

— *Rezistență scăzută prin imunodepresive* (corticoizi, citostatice).

— *Bolnavi denutriți,* cu aport insuficient de factori nutritivi (lipsa imunității nutriționale) sau cu *anemii importante.*

— *Bolnavi cu boli cronice* debilizante și predispozante la infecții (ciroză hepatică, secțiuni medulare, boli metabolice, diabet).

TRATAMENTUL LOCAL CU ANTIBIOTICE

Se cuprind aici mai multe modalități de aplicare a antibioticelor.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Administrarea de antibiotice în cavităţi seroase:* pleurală, peritoneală, articulară, meningiană (intrarahidian, suboccipital, intraventricular).

În aceste aplicări, trebuie să se ţină seama de:

— Efectuarea unei *diluţii suficiente,* neiritative pentru seroase.

— *Nedepăşirea unei anumite doze,* mai ales în administrarea *intrarahidiană.* Astfel, la adult, pentru penicilina G, doza intrarahidiană este de 5 000—10 000 U.I. (nu se trece de 20 000 U.I.), date fiind efectele iritative grave, care pot rezulta (convulsii, exitus); pentru gentamicină sau tobramicină, nu se depăşeşte 5 mg pentru o administrare sau de 2 ori cîte 4 mg în 24 de ore; pentru polimixina B, doza este de 5—10 mg; pentru amfotericina B doza este de 0,5 mg pe doză (!).

— *Evitarea* aplicării în *cavitatea peritoneală* a antibioticelor de tip aminoglicozide (neomicină, kanamicină, gentamicină) sau a polimixinelor, care pot declanşa un blocaj neuromuscular cu paralizie respiratorie! De asemenea, se evită administrarea în seroase a unor antibiotice iritative, ca eritromicina.

2. *Administrarea de antibiotice în colecţii purulente,* drenate chirurgical, sau prin instilaţii ori lavaj continuu (osteomielită, supuraţii hepatice).

3. *Instilaţiile intravezicale* se fac în caz de cateterism, cu soluţii de kanamicină, neomicină, polimixină, nitrofurani.

4. *Instilaţiile oculare* se fac cu *colire,* de ex., cu gentamicină 0,5%, *(Gentosept).*

5. Se fac *aplicări conjunctivale de unguente oftalmice* conţinînd antibiotice (kanamicină, neomicină, polimixină B).

6. *Instalaţiile otice* se fac cu atenţie pentru urechea internă!

7. Administrarea antibioticelor sub formă de *aerosoli* se face în asociere cu *mucolitice* şi *bronhodilatatoare,* în tratamentul unor bronşite.

8. Administrarea în *infecţii localizate intestinal.*

9. *Aplicările cutanate,* pe plăgi infectate sau pe arsuri se fac cu antibiotice sub formă de *unguente, spray* sau *pulberi.*

10. *Implantări* (în stomatologie) de *sferule* de polimetilmetacrilat (Palacos) conţinînd *gentamicină* în: fistule dentare, plăgi, granulome.

Observaţii importante:

— Tratamentul local cu antibiotice are avantajul de a realiza mari *concentraţii locale,* la nivelul procesului infecţios, cu mare eficienţă, făcînd uneori ca antibioticoterapia generală să nu mai fie necesară.

— Tratamentul local *nu trebuie folosit însă în mod abuziv* şi în nici un caz ca un succedaneu al antisepsiei şi asepsiei.

— Aplicarea locală de antibiotice sau de chimioterapice *predispune mult la sensibilizarea organismului* la aceste substanţe. Ţinînd seama de acest risc important, nu se va abuza de acest tratament, iar în uzul local, se va recurge la antibiotice neutilizabile în mod curent pe cale generală, ca: bacitracina, neomicina, tirotricina. Se vor evita unguentele cu antibiotice în uz pe cale generală (tetraciclină etc.) sau cu chimioterapice sensibilizante, ca sulfamidele.

PROFILAXIA CU ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

Chimioprofilaxia constituie un domeniu plin de abuzuri şi de controverse, cu privire la utilitatea, în acest scop, a unor indicaţii. În tabelul XXXI, redăm indicaţiile de uz profilactic, împărţite în: *indispensabile, utile, discutabile* şi *inutile.*

După cum rezultă din tabelul XXXI, există *indicaţii* general acceptate, ca *esenţiale* (indispensabile): chi-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXI

Indicații ale chimioprofilaxiei față de infecții

Denumirea infecției	*Antibiotic sau chimioterapic în ordinea preferinței*	*Rezultate*	*Observații*
1	2	3	4
A. **Indicații indispensabile** *Malarie*	(1) Clorochina (2) Pirimetamina (3) Sulfadoxina+ pirimetamina (ambele în Fansidar)	+++	(1) și (2) de 2 ori pe săptămînă cîte 1 tabletă (0,150 g bază) (3) 2 tablete la 2 săptămîni
Tuberculoză	Izoniazidă	+++	Contacți de familie Contacți cu IDR pozitivă la tuberculină
Oftalmia gonococică	Colir cu Nitrat Ag 1%	+++	De preferat față de antibiotice
Infecții cu streptococ beta-hemolitic, pentru profilaxia reumatismului articular acut	Penicilină G Penicilină V Benzatinpenicilină Eritromicină	+++	Profilaxie de durată (luni, ani)
Endocardite	Amoxicilină Ampicilină Eritromicină Penicilină+gentamicină (în operații genitourinare)	++	În caz de operații dentare septice (cu o zi înainte și 2—3 zile postoperator) sau alte intervenții pe focare septice, la persoane cu vechi leziuni orificiale
Inserția de proteze osoase (femur etc.)	Penicilină Eritromicină Lincomicină	++	Cu o zi înainte de operație și 5 zile după operație
Operații pe cord (proteze valvulare)	Oxacilină+ampicilină	++	Se previne endocardita stafilococică
Difterie (purtători de bacili difterici)	Eritromicină	+++	Timp de 7—10 zile
Pestă *Tularemie*	Cotrimoxazol (2×2 tablete) Tetraciclină (250 mg×6)	++	La contacți siguri și infecții de laborator, timp de 7 zile

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XXXI

1	2	3	4
Morvă	Tetraciclină Cloramfenicol Cotrimoxazol	++	Contact profesional, infecţii laborator (cazuri foarte rare)
B. Indicaţii utile *Infecţia meningococică*	Rifampicină Minociclină Sulfamide	+++ +++ ++	Situaţii epidemice deosebite: — durata 3 zile — risc de chimiorezistenţă
Tusea convulsivă	Ampicilină Cotrimoxazol	++	Uz rar. La contacţi sigur (copii mici nevaccinaţi).
Tetanos	Penicilină Tetraciclină	+	Adjuvant pentru profilaxia specifică
Holeră	Tetraciclină Sulfamidă-retard (Fanasil)	++	În mediu epidemic Risc: apariţia chimiorezistenţei
Infecţii urinare recidivante	Nitrofurantoină Cotrimoxazol	+	Chimioprofilaxie de durată
Infecţia gonococică	Spectinomicină (2 g/zi) Minociclină (200 mg)	++ +	Nu maschează luesul Reduce riscul (nu previne total)
Lues	Penicilină G Tetraciclină	+++	Contact suspect=tratament
Febra tifoidă	Ampicilină Cotrimoxazol Cloramfenicol	++	Numai în cazuri speciale: — infecţii de laborator — consum de apă sau alimente sigur contaminate
Ornitoză şi alte infecţii cu Chlamydia	Tetraciclină Doxiciclină	++	3—5 zile
Rickettsioze	Tetraciclină Minociclină	+++	3 zile
În chirurgie: Fracturi deschise Fracturi craniene	Penicilină+aminoglicozid Cefalosporine		

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XXXI

1	2	3	4
Plăgi comunicante cu cavităţi seroase	Penicilină+un aminoglicozid Cefalosporine	++	
Artroplastie totală de şold Plăgi penetrante abdominale	Clindamicină+ kanamicină	++	
Preoperator în chirurgia colorectală[22]	Neomicină 2 g/zi+ metronidazol 2 g/zi Gentamicină 1,6 mg/kilocorp+ metronidazol 2 g/zi	++	
În obstetrică: Ruptura prematură a membranelor	Penicilină+ampicilină Cefalosporine	++	
Intervenţii pe uter septic (avort septic)	Penicilină+gentamicină+metronidazol (sau clindamicină)	++	Prevenirea septicemiei postabortum
Plăgi prin muşcături de animale	Penicilină G sau penicilină V (400 000 U.I.×3) 3—5 zile	+++	Previne infecţia cu *Pasteurella multocida*
Gripa A	Amantadina 100 mg×2/zi	+	Eficacitate 60% Indicaţii speciale (persoane cu risc, expuse).
C. Indicaţii discutabile *Diareea turiştilor*	Doxiciclină	±	
Dizenteria bacteriană	Cotrimoxazol Ampicilină Furazolidonă	+	Indicaţii foarte rare (situaţii speciale) Risc de chimiorezistenţă
Dizenteria amibiană	Derivaţi de oxichinoleină Tetraciclină Metronidazol	±	Contact în regiuni endemice.
Aplicări locale în plăgi recente	Sulfamide Mafenid	±	
Transplante	Diverse	+	

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XXXI

1	2	3	4
Operația cezariană	Cefalosporină (ceftriaxona)+metronidazol	+	
Alte situații:			
Cateterism prelungit	Nitrofurantoină	±	
Dializă peritoneală	Cotrimoxazol		
Coma hepatică (sterilizarea intestinului)	Neomicină Ampicilină	+	

mioprofilaxia malariei, a tuberculozei, a reumatismului articular acut, a endocarditei etc. Apare admisibilă, de asemenea, profilaxia în cazul unui contact cu o boală infecțioasă, a unui organism cu rezistență scăzută (neoplazici, iradiați, granuloatopenici).

Există apoi situații, cînd profilaxia cu antibiotice este *indicată de necesitate*, într-o zonă de mare endemicitate, sau în situații de urgență, cu igienă deficitară și iminență de epidemie (chimioprofilaxia infecției meningococice). Justificate sînt și situațiile de contact infectant sigur, de ordin profesional (infecție de laborator, contact cu o boală infecțioasă gravă, ca pesta, morva).

În chirurgie (unde există cele mai multe abuzuri de chimioprofilaxie), profilaxia cu substanțe antimicrobiene are justificări utile în: fracturi deschise, fracturi craniene ori comunicante cu cavități seroase; inserția de proteze pe organisme cu rezistență scăzută; operații pe cord; arsuri grave; plăgi infectate. În chirurgie, efectul profilactic se obține numai dacă antibioticele se dau în timpul actului operator, și nu în orele și zilele următoare.

În obstetrică și ginecologie, chimioprofilaxia este justificată în ruptura prematură a membranelor și în intervențiile pe uter septic (avort septic). În acest din urmă caz, este necesară o asociere de antibiotice, în care, pe lîngă penicilină, să intre și profilul antimicrobian pentru anaerobi (metronidazol, lincomicină sau clindamicină) și pentru bacilii gramnegativi aerobi (gentamicină).

Un domeniu destul de larg este acela al *indicațiilor controversate* (vezi tabelul XXXI). O experiență recentă de prevenire a gonoreei, prin administrarea profilactică de minociclină (200 mg) a redus riscul de boală, dar nu l-a împiedicat total (24 din cei 515 care au primit doxiciclină au făcut gonoree, în comparație cu 57 din 567 din cei netratați)[28].

Erori și abuzuri de chimioprofilaxie:

— Recurgerea la antibiotice în detrimentul asepsiei și al antisepsiei în chirurgie.

— „Acoperirea cu antibiotice" în orice operație.

— Administrarea „profilactică" în viroze necomplicate (gripă, rujeolă etc.).

— Administrarea profilactică la persoane care primesc imunosupresive (corticoizi, citostatice) sau lipsite de apărare prin boli debilizante (boli limfoproliferative, agranulocitoză). În aceste cazuri, conduita corectă indicată este izolarea individuală strictă, în camere sterile.

— Abuzul de chimioprofilaxie de masă[38] (riscuri mari de chimiorezistență și reacții adverse). Consecințele ecologice prin dezvoltarea unei populații bacteriene rezistente la antibioticele folosite sînt foarte mari. Plas-

Scanned with OKEN Scanner

midele (factori extracromozomiali) pot produce gene rezistente pentru orice antibiotic, mai ales în chimioprofilaxia pe cale digestivă. Genele care poartă rezistența pentru tetracicline sînt frecvente, comune. Prin administrarea de doxiciclină, ca profilaxie în diareea cu Esch. coli (enterogenic) și în holeră, s-a obținut rapid apariția de vibrioni holerici El Tor rezistenți la antibiotice (într-o campanie de chimioprofilaxie a holerei în Africa)[42].

REACȚII ADVERSE LA ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

Reacțiile adverse ale substanțelor antimicrobiene au fost prezentate, pentru fiecare în parte, odată cu descrierea acestora, ca și aspectele particulare la gravide (vezi pag. 210) și la copilul mic (vezi pag. 212). Aici, vom reda o privire panoramică asupra *reacțiilor adverse* ale antibioticelor și ale chimioterapicelor, în legătură cu *frecvența, gravitatea* și *clasificarea* lor.

În primul rînd, trebuie făcute eforturi pentru *utilizarea rațională a antibioticelor*. Într-o cercetare făcută în Elveția, cu privire la utilizarea chimioterapicelor în spitale, numai în 61% din cazuri utilizarea lor a fost considerată ca rațională[67]. Într-o altă cercetare, făcută pe un număr de 4 513 medici din S.U.A., numai 68% au răspuns corect la toate întrebările puse, privind uzul antibioticelor[48]. După o anchetă făcută în 1980, în Anglia, 35% din prescrierile de antibiotice au fost inutile[72].

Aceste date arată cît mai este de făcut în acest domeniu.

După cum este cunoscut, *nu există nici un medicament cu totul lipsit de toxicitate*. Această afirmație este perfect valabilă și pentru antibiotice și chimioterapice.

Orice antibioticoterapie trebuie să rezulte dintr-o justă cumpănire între efectul terapeutic scontat și riscul reacțiilor adverse. Din această cauză, aceste reacții trebuie cunoscute perfect de fiecare medic, pentru a fi prevenite, ori de cîte ori este posibil, sau corectate printr-o recunoaștere cît mai precoce. Adesea, unele manifestări ale acestor reacții, ca febra (medicamentoasă) și erupțiile cutanate creează adevărate capcane și rătăciri de diagnostic pentru medicul neavizat.

Ponderea reacțiilor adverse prin chimioterapice și antibiotice, în cadrul patologiei medicamentoase, nu apare atît de mare: 5% din totalul reacțiilor postmedicamentoase înregistrate, în comparație cu larga lor utilizare (40—60% din bolnavii spitalizați primesc antibiotice — rațional, discutabil și nerațional), după cum au arătat o serie de studii controlate. Este posibil ca și înregistrarea acestor reacții să fie deficitară, în multe părți, sau neuniformă ca metodologie (unii înregistrează ca „reacție adversă" simpla durere la injecția unui antibiotic).

Frecvența acestor reacții variază în funcție de fiecare antibiotic, putînd fi notată cu: ++++ (comune, frecvente), +++ (relativ frecvente), ++ (rare, ocazionale) și + (foarte rare).

Astfel, reacțiile adverse la penicilina G se înregistrează între 0,5—5%, în timp ce pentru novobiocină* apar la 50% din bolnavi, iar la amfotericina B apar practic la toți bolnavii, acest antibiotic avînd marginea terapeutică foarte aproape de cea toxică. Frecvența acestor reacții mai depinde de: reactivitatea fiecărui organism, vîrsta (copii mici, adulți, vîrstnici), factori genetici, funcția renală și hepatică, precum și de contacte anterioare cu acel antibiotic.

Gravitatea acestor reacții este variată. Cele mai grave sînt: șocul ana-

* În țara noastră, a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

filactic la peniciline, efectele neurotoxice (aminoglicozide, polimixine, nitrofurani), insuficiența renală acută (rifampicină) și efectele nefrotoxice (aminoglicozide, amfotericina B și altele); hepatopatiile (rifampicina, tetracicline); deprimarea măduvei osoase, cu agranulocitoză ori cu pancitopenie (cloramfenicol, sulfamide, nitrofurani); reacțiile cutanate severe, ca eritrodermii, sindromul Lyell (necroză epidermică acută), sindromul Stevens-Johnson (sulfamide, cotrimoxazol, streptomicină, penicilină).

CLASIFICARE

A. **După mecanismul patogenic:**

1. *Efecte toxice directe:*

a) *La locul administrării:* fenomene iritative, sub formă de tulburări digestive, indurații dureroase la locul injecțiilor intramusculare, flebite, necroze, sindrom Hoigné (obturarea circulației venoase pulmonare prin cristale de benzatinpenicilină, în urma injectării accidentale într-o venă).

b) *Efecte toxice la distanță* (sistemice), în variate organe: hepatice, renale, neuropsihice, hepatopoietice.

2. *Efecte (reacții) de sensibilizare,* sub formă de variate *manifestări alergice:* locale, cutanate, sanguine, generale (șoc anafilactic), de organ, reacții cutanate majore (sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson), colagenoze induse (lupus eritematos indus de sulfamide).

3. *Efecte secundare* (biologice și ecologice): dismicrobisme (tulburări ale microflorei) și suprainfecții, dezvoltarea rezistenței la antibiotice și răspîndirea tulpinilor rezistente, interferența imunității postinfecțioase, reacții autoimune, efecte antianabolice, efecte teratogene, reacții de tip Herxheimer (șoc endotoxinic).

B. **După organul sau țesutul afectat:**

1. *Manifestări cutanate* (exanteme diverse): *erupții* (rujeoliforme, scarlatiniforme), *eritrodermie, eritem polimorf, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson.* Pentru frecvență, în funcție de fiecare antibiotic, vezi tabelul XXII.

2. *Efecte pe tractul digestiv.* Fenomenele de *intoleranță* sau de *toleranță dificilă* (greață, vărsături), prin iritație toxică directă, sînt comune multor antibiotice și chimioterapice administrate pe cale orală. Mai rar, în cazul amfotericinei B și al tetraciclinei, apar fenomene digestive prin secreția acestora în intestin.

Alte tulburări sînt cele complexe, de ordin ecologic: *disbacterii* (bucale, intestinale), *micoze digestive, enterocolite* și *colită mucomembranoasă* (după lincomicină, clindamicină, antibiotice cu spectru larg)[60].

Tulburări de *malabsorbție* și *steatoree* apar după neomicină și antibiotice cu spectru larg.

3. *Reacții pulmonare: astm* (după penicilină), *infiltrate pneumonice* (după nitrofurantoină).

4. *Leziuni hepatice* apar după: novobiocină* (frecvent), rifampicină (în 2—3% din cazuri, leziuni hepatice cu *icter,* și pînă la 10% leziuni fără icter), izoniazidă, eritromicină, sulfamide, tetraciclină (degradată), cicloserina, etionamidă*, P.A.S.* și mult mai rar după altele. Reacții mai ușoare pot să apară după: oxacilină, ampicilină, cefalosporine. Aceste reacții exprimă atingeri hepatice, cu *teste de citoliză pozitive* (hepatite medicamentoase, toxice). Alte *ictere* sînt colestatice, prin sensibilizare (după novobiocină*, eritromicină estolat, rifampicină).

5. *Leziunile renale* sînt frecvente după amfotericina B, adesea (ocazional) după: aminoglicozide, cefaloridină, polimixine, sulfamide, vancomicină. Apar rareori după: meticilină*, tetraciclină, etambutol, gri-

* În țara noastră, au fost scoase din nomenclatorul de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

seofulvină, rifampicină. Un grad de leziune renală apare după orice tratament cu amfotericină B; în cazul aminoglicozidelor, al cefaloridinei etc. prin depășirea nivelului toxic (a dozei).

Rifampicina determină cazuri de *insuficiență renală acută,* cu anurie, necesitînd, uneori, hemodializă! Mecanismul pare a fi de sensibilizare (cure repetate).

6. *Efecte pe sistemul hematopoietic. Leucopenia* survine (frecvent) după antivirale (nucleozizi sintetici), ca IDU, citarabina, vidarabina; apare mai rar după: cloramfenicol, sulfamide, novobiocină*, P.A.S.*, pirimetamină; apare mult mai rar după alte antibiotice. Acest efect de *leucopenie* sau *agranulocitoză* poate fi direct toxic (și curabil prin oprirea tratamentului) sau tardiv, prin sensibilizare (prognostic nefavorabil).

Trombocitopenia survine după IDU, P.A.S.*, cloramfenicol, sulfamide și foarte rar după altele. *Anemia* este comună după amfotericina B și după primachină, relativ frecventă după: cloramfenicol, clorochină, nitrofurantoină, pirimetamină, sulfamide, sulfone și mai rar după altele. Unele anemii (după sulfamide, nitrofurantoină, clorochină și primachină) sînt consecința unor deficiențe în glucoza-6-fosfat-dehidrogenază a hematiilor. Alte anemii apar prin hemoliză imună (peniciline, chinină, sulfamide). Amfotericina B acționează pe membrana celulară a hematiilor, determinînd hemoliză. Cloramfenicolul acționează prin deprimarea măduvei osoase. Pirimetamina determină o anemie macrocitară, prin competiție inhibitorie cu reductaza-dihidrofolat, iar izoniazida prin deficiență în piridoxină.

7. *Efectele neurotoxice* sînt numeroase și variate:

— *Encefalopatia,* exprimată prin convulsii, tremurături, stare confuzională și pierderea conștienței apare, relativ rar, după cicloserină și după acid nalidixic, și foarte rar (prin exces de doză) după: amfotericină B, peniciline (G. meticilină*), carbenicilină, izoniazidă etc. Niveluri înalte de penicilină G (de peste 400 U.I/ml de ser și peste 10 U.I./ml în L.C.R.), determină de regulă fenomene de encefalopatie cu convulsii, pierderea conștienței și uneori exitus[57]. Dintre peniciline, în special penicilina G, meticilina* și penicilina V, care sînt excretate predominant prin rinichi, pot — în caz de insuficiență renală — să realizeze astfel de situații, în timp ce celelalte peniciline, care se elimină în parte și prin ficat, nu predispun la astfel de complicații.

— *Afectarea perechii a 8-a de nervi cranieni* este realizată în mod predominant pe ramura vestibulară sau pe cea auditivă, în funcție de antibiotic. *Disfuncția vestibulară* (amețeli, vertij) este determinată de unele aminoglicozide, ca: streptomicina (frecvent), gentamicina, kanamicina. *Afectarea ramurii cochleare,* cu hipoacuzie sau cu surditate completă (ireversibile), apare frecvent după: dihidrostreptomicină*, neomicină, viomicină, kanamicină, vancomicină, gentamicină, amfotericină B, tobramicină, streptomicină (în general, aminoglicozidele dau 75% din surditățile postmedicamentoase). Aminoglicozidele, administrate oral, se pot resorbi în cantități mici, în caz de leziuni intestinale, cu pericol de *ototoxicitate*; de asemenea, în aplicări pe plăgi întinse și arsuri.

Disfuncții optice determină: etambutolul, clorochina, chinacrina.

Polinevrite periferice determină: nitrofuranii, cicloserina, etionamida*, polimixinele, izoniazida.

* În țara noastră, a fost scoasă din nomenclatorul de medicamente.

Scanned with OKEN Scanner

Blocadă neuromusculară, cu paralizie respiratorie, determină aminoglicozidele și polimixinele, printr-o rapidă absorbție, dacă sînt aplicate în cavitatea peritoneală, în cursul unei laparatomii. Remediere: respirație asistată, calciu gluconic i.v. De asemenea, stări de *miastenie* pot surveni după aminoglicozide și polimixine[41].

Hipertensiune intracraniană (greață, vărsături, edem papilar) poate să apară după: tetracicline, acid nalidixic, produse arsenicale.

8. *Reacțiile alergice* la antibiotice se manifestă prin: *febră, erupții cutanate* (de tip boala serului, sau alte aspecte deja menționate), *eozinofilie.*

Frecvente sînt *reacțiile alergice la peniciline* (1—10%). Dintre acestea, cel mai grav este *șocul anafilactic* (vezi și pag. 162), după penicilina G, care apare foarte rar (0,06%) și excepțional după penicilina V[34]. Șocul anafilactic apare în primele 2—3 minute de la injectare (în decurs de 15 minute), în timp ce reacțiile alergice mai ușoare apar de 10 ori mai frecvent (0,6%) și sînt de tip tardiv, apărînd după 1 oră sau mai multe ore după injecție sau chiar la 2—3 zile de la începerea tratamentului (reacții accelerate și tardive).

Șocul anafilactic se însoțește de o erupție urticariană intensă cu placarde gigantice, edem laringian, bronhospasm, colaps circulator și frecvent exitus (dacă nu se intervine la timp).

PREVENIRE

Se preconizează, în acest scop:

— *Utilizarea,* de preferință, *a antibioticelor celor mai puțin toxice și mai puțin sensibilizante.* În acest scop, au fost eliminate sau au decăzut din terapeutică antibiotice și chimioterapice ca: novobiocina, dihidrostreptomicina, sulfatiazolul și alte sulfamide, neomicina etc.

— *Indicații stricte ale antibioticelor* cu registru larg de reacții adverse sau cu reacții adverse grave.

— *Restrîngerea duratei tratamentului* la strictul necesar.

— *Evitarea asocierilor inutile sau dubioase de antibiotice.*

— *Precauții speciale,* la persoanele cu tare renale sau hepatice, la gravide și la copii mici.

— *Anamneza atentă,* cu privire la antecedente de alergie la antibiotice.

— *Controlul administrării fiecărui antibiotic,* pentru urmărirea reacțiilor adverse posibile (examinarea zilnică; efectuarea de hemograme; control renal și hepatic; determinări de niveluri serice de antibiotic, pentru unele antibiotice) și oprirea imediată a administrării cu înlocuirea cu alt antibiotic.

— *Înregistrarea reacțiilor adverse și publicarea lor.*

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELESCU, M. — Ghid practic de antibioticoterapie. Ed. medicală, București, 1988.
2. ANGELESCU, M. și colab. — Experiența clinică și de laborator cu Pefloxacin, *Viața med.*, 1987, *34*, 303.
3. AUVERGNAT, J. — Méningites experimentales et nouvelles beta-lactamines, *Med. Malad. Inf.*, 1986, *11*, 674.
4. BALȘ, M. — Terapia infecției, ed. a 2-a, Ed. medicală, București, 1976.
5. BALȘ, M. — Testarea sensibilității germenilor la antibiotice, *Viața med.*, 1976, *23*, 207.
6. BAKER, H. — Erythema Multiforme Gravis and long-acting Sulfonamides, *Brit. J. Derm.*, 1968, *80*, 844.
7. BARLING, A., SELKON, B. — The Penetration of Antibiotics in to C.S. Fluid and Brain Tissue, *J. Antimicrob. Chemother*, 1978, *4*, 203.
8. BARTLETT, J. — Anti-anaerobic Antibacterial Agents. În: Good Antimicrobial Prescribing, The Lancet, London, 1982.
9. BATAILLE, J. și colab. — Choix des antibiotiques au cours des infections graves a Serratia, *Med. Malad. Inf.*, 1987, *4*, 146.

Scanned with OKEN Scanner

10. BECQ, B. și colab. — Les accidents pseudo-infectieux des betalactamines, *Nouvelle Presse méd.*, 1973, *14*, 1 049.
11. BLANCHARD, P. și colab. — Pharmacocinétique de divers antibiotiques dans les tissus, *Schweiz. med. Wschr.*, 1977, *107*, 589.
12. BITTNER, J. — Tiamfenicolul în actualitate, *Viața med.*, 1985, *32*, 555.
13. BITTNER, J. și colab. — Noi date asupra sensibilității bacteriilor anaerobe la antibiotice. *Bacteriol. (Buc.)*, 1987, *32*, 11.
14. BROGARD, J. și colab. — Anciennes et (surtout) nouvelles quinolones, *J. Med. Strasbourg*, 1987, *18*, 503.
15. BREWER, N. — The Amynoglycosides, *Proc. Mayo, Clin.* 1977, *52*, 675.
16. BRYAN C. S. și colab. — Gram negative Bacillary Endocardites, Interpretation of the Serum Bactericidal Test, *Amer. J. Med.*, 1975, *58*, 205.
18. CARBON, CL. — Pharmacocynetique et efficacité clinique des antibiotiques. *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1985, *43*, 673.
19. CRUMPECKER, C. și colab. — Ribavirin Enters Cerebro-spinal Fluid, *Lancet*, 1986, *2*, 45.
20. DUCA, EUGENIA — Mecanismele de dobîndire a rezistenței bacteriene la antibiotice. În: Bacteriologie medicală (sub. red. BÎLBÎE, V. și POZSGI, N.), Ed. medicală, București, 1984.
21. DONOWITZ, G., MANDELL, G. — Beta-Lactam Antibiotics, *New. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 419 și 490.
22. DOMAGK, G. — Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1935, *61*, 250.
23. FLEMING, A. — On the Antibacterial Action of Culture of Penicillium. *Brit. J. Exp. Path.*, 1929, *10*, 226.
24. FEATHERS, R. S. și colab. — Prophylactic Sistemic Antibiotics in Colorectal Surgery, *Lancet*, 1977, *II*, 4.
25. GIUGLEA, M. și colab. — Ofloxacin (Cercetări in vitro și in vivo), *Viața med.*, 1987, *34*, 21.
26. GOFFAERT, T., MELON, J. — Ototoxicité des amxnoglycosides, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1987, *45*, 2 197.
27. GODIN, M. și colab. — Nephrotoxicite des aminosides, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1978, *36*, 447.
28. HARRISON, W., și colab. — Minocycline Given after Exposure to Prevent Gonorrhea, *New Engl. J. Med.*, 1979, *300*, 1 074.
29. HERMANS, P. — General Principles of Antimicrobial Therapy, *Proc. Mayo Clin.* 1977, *52*, 603.
30. HERMANS, P. — Antifungal Agents used for deep-seated Mycotic Infections. *Proc. Mayo Clin.*, 1977, *52*, 687.
31. HIRSCH, H. — Antibiotikabehandlung in der Schwangerschaft, *Münch. med. Wschr.*, 1969, *1*, 32.
32. HÖFFKER, G., LADE, H. — Systemische antimycotische Therapie, *Dtsch. med. Wschr.*, 1982, *107*, 1 446.
33. HABIYRANEMYE, L., VANDEPITTE, J. — Les nouvelles quinolones médicaments d'avenir, *Med. Mal. Infect.*, 1987, *5*, 241.
34. IOANNIDES, L. și colab. — Rectal Administration of Metronidazole, *New. Engl. J. Med.* 1981, *305*, 1 569.
35. JAHRE, J. și colab. — Clinical Evaluation of Netilmicin Therapy in Serious Infections, *Amer. J. Med.*, 1979, *66*, 67.
36. KAISER, A. — Aminoglycoside Therapy of Gram-negative Bacillary Meningitis, *New. Engl. J. Med.*, 1975, *293*, 1 215.
37. KAXSER, A. B. — Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, *New. Engl. J. Med.*, 1986, *315*, 1 129.
38. KUNIN, C. — The Responsability of the Infectious Disease Community for the Optimal Use of Antimicrobial Agents, *J. infect. Dis.*, 1985, *151*, 388.
39. KLASTERSKY, J. și colab. — Antibacterial Activity in Serum and Urine as a Therapeutic Guide in Bacterial Infections, *J. infect. Dis.*, 1974, *129*, 187.
40. LANG, EMM. — Antibiotherapie. Un quide pratique, Sandoz, Bâle, 1973.
41. Mc QUILLEN, P. și colab. — Myasthenic Syndrome Assoc. with Antibiotics, *Arch. Neurol. Psychiat (Chicago)*, 1968, *18*, 402.
42. MHALU, F. S. și colab. — Rapid Emergence of El Tor Vibrio cholerae Resistant to Antimicrobial Agents during first six Months of IV-th Cholera Epidemic in Tanzania, *Lancet*, 1979, I, 345.
43. MYRE. ST., ZASKE D. — Anaphylactic Shock following oral Penicillin, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1976, *33*, 268.
44. MEDOFF, G., KOBAYASHI, G. — Amphotericin B. Old drug new Therapy, *J. Amer., med. Ass.*, 1975, *232*, 619.
45. MOORE, R. și colab. — Risk Factors for the Auditory Toxicity in Patients Receiving Aminoglycosides, *J. infect. Dis.*, 1984, *149*, 23.
46. NICHOLSON, K. — Antiviral Therapy, *Lancet*, 1984, *2* (suită de 5 articole 1—29 sept.).
47. NEU, H. — Clinical Use of the Quinolones, *Lancet*, 1987, *2*, 1 319.
48. NEU, H., HOWREY, S. — Testing the Physican's Knowledge of Antibiotic

Scanned with OKEN Scanner

9

TRATAMENTUL NESPECIFIC: DIETETIC, PATOGENIC, SIMPTOMATIC*

Tratamentul etiologic se află pe primul plan în terapia bolilor infecţioase.

Mijloacele terapeutice nespecifice, cu rol patogenic şi simptomatic sînt, de asemenea, foarte importante în terapie. Viziunea foarte optimistă a lui Ehrlich formulată în expresia *terapia magna sterilisans,* prin care vedea exterminarea infecţiei numai prin medicaţia antimicrobiană, nu a fost confirmată de experienţă. Fără mijloace de apărare nespecifice (vezi şi cap. 3), organismul nu poate, de cele mai multe ori, realiza vindecarea.

De multe ori, *tratamentul patogenic şi simptomatic* se află chiar *pe primul plan,* pentru a rezolva situaţii critice *quo ad vitam* sau pentru a contribui la depăşirea unui impas terapeutic.

Astfel, *tratamentul patogenic şi simptomatic se încadrează cu măsuri salvatoare în terapie de urgenţă şi intensivă a bolilor infecţioase* (come infecţioase, şoc septic, septicemii, encefalite, meningite, insuficienţe acute: respiratorii, circulatorii, hepatice, renale etc.). În unele boli (toxiinfecţii alimentare, holeră, tetanos), terapia patogenică şi simptomatică depăşeşte, ca eficacitate şi importanţă, terapia etiologică.

În *bolile virale,* în care există numai cîteva substanţe antivirale, tratamentul se bazează mai mult pe stimularea mijloacelor nespecifice de apărare (imunoglobuline, interferoni, imunostimulante), corectarea inflamaţiei excesive şi a dezechilibrelor hidrominerale şi alte măsuri simptomatice şi de susţinere.

În toate bolile infecţioase, *terapia nespecifică şi de susţinere* îşi păstrează multiple indicaţii, pentru o vindecare completă a bolnavului[25].

DIETA

Regimul alimentar nu are o influenţă directă asupra infecţiei, însă poate acţiona evident asupra evoluţiei bolii infecţioase. Un aport nutritiv adecvat asigură o desfăşurare op-

* *Sînge şi produse de sînge,* vezi *cap. 7. Corticosteroizii în terapia bolilor infecţioase,* vezi. *cap. 10.*

timă a proceselor fiziologice și o eficiență maximă a mecanismelor de apărare, ceea ce va avea o influență favorabilă asupra evoluției bolii. Subnutriția de proteine scade rezistența la infecții și întîrzie vindecarea plăgilor și a bolilor infecțioase[12, 28].

Experiențe largi au arătat, de ex., că bolnavii de febră tifoidă, bine nutriți, cu un regim alimentar bogat în calorii și proteine, s-au vindecat mai repede și mai bine decît cei ținuți cu o dietă săracă. Bolnavii de febră recurentă denutriți (așa cum au fost prizonierii în cursul primului război mondial) au prezentat recăderi, cu tot tratamentul arsenical, într-o proporție de 35%, în comparație cu bolnavii tratați la fel, dar hrăniți normal, care n-au prezentat recăderi[13] (insuccesul terapiei arsenicale era explicat prin slaba formare de anticorpi).

Un regim bine echilibrat în factori nutritivi are, de asemenea, o influență bună asupra hepatitei acute virale, ca și în alte boli. Rolul unei diete hrănitoare, pentru vindecarea bolilor infecțioase, nu era cunoscut în trecut, cînd bolnavii cu boli infecțioase febrile erau supuși, în mod invariabil, unui regim de adevărată flămînzire, considerat ca un bun remediu față de febră și starea de intoxicație. Această mentalitate, de a „înfometa" bolnavii cu boli infecțioase acute, a fost ulterior înlocuită, alcătuindu-se diete corespunzătoare cunoștințelor moderne de fiziopatologie, imunologie și nutriție.

Orice boală infecțioasă se caracterizează printr-o stare de *catabolism*, în care sinteza proteinelor este depășită de pierderea acestora, rezultînd o balanță negativă azotoasă și scăderea albuminei serice. Febra accentuează această tendință, fiecare grad de ridicare a temperaturii corpului, crescînd rata metabolică cu 11—13%[22]. Infecțiile severe pot crește eliminarea de azot urinar la peste 14 g de azot ureic pe zi (la un adult nehrănit). O producție de 14 g uree în urină, pe 24 de ore, reflectă o pierdere de 18 g azot, echivalent cu 540 mg de țesut muscular pe zi. Aceste pierderi de proteine (6,25 g proteină/gram de azot) apar de la debutul febrei și continuă pînă la încetarea stării febrile[22].

Necesitatea de proteine este și mai mare în cursul bolilor infecțioase, întrucît mijloacele de apărare împotriva infecției depind de o sinteză adecvată de proteine: formarea de imunoglobuline, imunitatea mediată celular, fagocitoza. O resursă bună de proteine este necesară și pentru producția de interleukină-1, cu multiple activități biologice în organism (fig. 7). Invers, starea de malnutriție cu proteine conduce la limfopenie, scăderea fagocitozei, a fibronectinei, a nivelului de imunoglobuline și de complement.

De aceste date, trebuie să se țină seama, pentru a se asigura o dietă cu un aport adecvat de proteine necesare răspunsului metabolic la infecție.

Compoziție. Regimul alimentar al bolnavilor cu boli infecțioase trebuie să aibă un *conținut caloric ridicat*, avînd în vedere creșterea importantă a metabolismului în cursul febrei, ceea ce duce la nevoi calorice cu 100—200% mai mari decît la normali. Aceste necesități energetice crescute sînt satisfăcute prin *glucide* (pe cale orală și parenterală), a căror acțiune este și de a „economisi" proteine.

O *formulă nutrițională* standard cuprinde 1,5 g aminoacizi și 35—40 calorii/kilocorp. Proteinele trebuie să cuprindă 9 aminoacizi esențiali zilnic, în cantitate de 10—20 g (pentru adult)[22].

Pentru satisfacerea nevoilor de *proteine*, cele mai indicate alimente sînt laptele (1—1,5 l/24 de ore) și produsele lactate (iaurt, lapte bătut, brînză de vaci), la care se mai pot adăuga ouă și carne.

Lipidele, deși aduc calorii într-un volum mic, nu sînt bine tolerate de bolnavii febrili.

Dieta trebuie să completeze și pierderile, uneori mari, de *apă* și *minerale* (Na, K, Ca), care se produc

Scanned with OKEN Scanner

prin transpirații, diaree, hiperpnee și care duc la dezechilibre hidroelectrolitice de grade variate. Un bolnav febril are nevoie de 2—3 litri de lichide în 24 de ore. Această cantitate se crește în funcție de necesități, cel mai bun mijloc de orientare fiind secreția urinară, care trebuie să fie de 2—3 litri/zi. În toxiinfecțiile alimentare, în enterocolite, în dizenterie și mai ales în holeră, nevoia de lichide se ridică la mai mulți litri în 24 de ore. Hidratarea pe cale digestivă se realizează cu succes, chiar și în holeră printr-o sondă nazogastrică permanentă. Pentru un bolnav febril obișnuit, hrana pe tub nazogastric se va orienta după tabelele standard[23].

Regimul hiposodat, recomandat în general, este de multe ori prelungit în mod abuziv și inutil în convalescență, nefiind totdeauna necesar în bolile infecțioase.

Adaptarea dietei. Alimentația bolnavilor de boli infecțioase trebuie să aibă în vedere menajarea anumitor organe (ficat, rinichi, intestin), care sînt supuse acțiunii toxiinfecțioase a bolii și lezate în activitatea lor (insuficiență hepatică, renală). În bolile infecțioase febrile, survine de obicei o micșorare a secrețiilor digestive (pînă la ahilie gastrică, ca în febra tifoidă), cu anorexie și refuz de alimentație. Din această cauză, la care se adaugă și starea generală de toxemie și uneori de adinamie și inconștiență, bolnavii de boli infecțioase nu se hrănesc singuri, ci trebuie hrăniți cu atenție și perseverență de personalul de îngrijire. În alcătuirea dietei, se ține seama și de intoleranța digestivă frecventă, care apare în cursul multor boli prin iritații toxice ale mucoasei digestive (greață, vărsături), precum și de existența unor leziuni intestinale (febră tifoidă, dizenterie), care necesită diete speciale sau alimentație parenterală.

Dieta trebuie *adaptată la stadiul bolii*, asigurîndu-se o dietă pentru început (toleranța digestivă scăzută), o dietă îmbunătățită pentru perioada de stare și o dietă mai bogată pentru perioada de convalescență.

Pentru un spital sau o secție de boli infecțioase, se recomandă următoarele *diete tip:*

1. *Dieta de febril*, cu 2 variante:
a) de debut și de așteptare (cîteva zile);
b) pentru perioada de stare a bolii febrile (regim îmbunătățit).
2. *Dieta de convalescență* (îmbogățită, regim normal).
3. *Diete speciale*, pentru tulburări digestive, de tip enterocolitic (toxiinfecții alimentare, dizenterie), pentru hepatită, pentru febra tifoidă etc.

Alimentația parenterală (intravenoasă) este frecvent necesară. Pentru perioade scurte constă din: *lichide, glucoză, electroliți, vitamine*. Pentru necesități de lungă durată, alimentația parenterală trebuie să fie completă, cuprinzînd *proteine* și *emulsii lipidice*, pe lîngă principiile mai sus amintite. O formulă de alimentație parenterală comună cuprinde 2 000 calorii, și anume: 7% sub formă de aminoacizi, 20% ca soluție de glucoză, 50 g lipide, se adaugă vitamine, minerale și urme de elemente. În anumite stări de catabolism excesiv, proteinele pot reprezenta 20—25% din cheltuiala calorică[22].

VITAMINE

Sursa naturală a necesarului cotidian de vitamine o constituie alimentele, pe baza unei diete adecvate. Vitaminele nu pot fi, în general, sintetizate în organism, cu următoarele excepții: *niacina* (acidul nicotinic, format din triptofan), *vitamina K* și *biotina* (sintetizate de microflora intestinală) și *vitamina D* (produsă în tegument sub acțiunea razelor solare).

Scanned with OKEN Scanner

Numai următoarele *10 vitamine* au semnificație clinică pentru om:

— *Vitamine hidrosolubile:* B_1 (tiamina), B_2 (riboflovina), B_6 (piridoxina), B_{12} (cobalamina), vitamina C (acidul ascorbic), vitamina B_3 (niacina, cu 2 compuși, acid nicotinic și nicotinamida).

— *Vitamine liposolubile:* vitamina A (retinol), cu derivații acid retinoic și beta-caroten; vitamina D, vitamina E și K (K_1=fitomenadiona și alți derivați de naftochinonă).

Vitaminele hidrosolubile oferite în exces se elimină imediat din organism, pe cînd cele liposolubile se reține și se depozitează (risc toxic; mai ales pentru vitaminele A și D).

Indicațiile terapeutice ale vitaminelor sînt de cele mai multe ori discutabile și, în general, supraestimate, generînd multe din aspectele polipragmaziei. Necesitatea crescută de vitamină C în cursul bolilor infecțioase, deseori invocată și mai rar probată, nu trebuie să conducă la prescrierea sistematică de vitamina C pentru orice boală infecțioasă, în cazul unei diete normale. Vitamina C nu are un efect antiinfecțios și nu este indicată în profilaxia și terapia virozelor respiratorii[11]. Orice cantitate mai mare decît necesarul zilnic se elimină prin urină[11].

Indicațiile, teoretic justificate, ale unor vitamine din grupul B (cu rol în metabolismul glucidic și protidic) și al vitaminei B_{12}, (cu rol lipotrop), în tratamentul hepatitelor acute și cronice sînt greu de apreciat prin rezultatele lor în practică. Vitamina K, de preferință în forma K_1 *(Fitomenadion)* și mai puțin sub forma de K_3, este indicată (10 mg/zi) pentru corectarea hipotrombinemiei și a sindromului hemoragic în hepatitele cu tulburări de resorbție intestinală, în hepatitele colestatice cu icter prelungit și în icterele mecanice. În aceste afecțiuni, absorbția vitaminei K din intestin este redusă sau absentă din cauza lipsei sărurilor biliare din intestin. Vitamina K mai este indicată și în hipoprotrombinemiile (control cu timpul Quick), care apar în sindroame de malabsorbție, dizenterie, colite ulceroase sau după tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg pe cale digestivă (în febra tifoidă).

Eficacitatea bioflavonoizilor (*Rutozid*, Hesperidin, Quercetin), denumiți și *vitamina P*, singuri sau asociați cu vitamina C pentru creșterea rezistenței capilare sau în tratamentul virozelor respiratorii, nu a putut fi probată prin studii clinice controlate[14]. După unii, un efect favorabil asupra peretelui capilar s-ar obține numai cu forme injectabile ale acestor substanțe.

Superdozele de vitamine expun la efecte toxice (tabelul XXXII)[7].

TABELUL XXXII

Efecte toxice ale dozelor mari de vitamine (după Evans și Lacey)[7]

Vitamina A	Tensiune cerebrală crescută (pseudotumor cerebri), hepatopatie cronică, modificări tegumentare, căderea părului, unghii încarnate, dureri osoase
Vitamina B_3 (niacina)	Ulcer peptic, alopecie, prurit, hepatopatie, tulburări de ritm cardiac, hipotonie
Vitamina B_6 (piridoxina)	Astenie, neuropatie senzorială, ataxie
Vitamina C	Calculi oxalici (predispoziție). În doze foarte mari, efecte teratogene și carcinogene
Vitamina D	Hipercalcemie, hipertensiune arterială, calculi renali, calcificări tisulare
Vitamina E	Intensificarea acțiunii warfarinei
Vitamina K	Anemie hemolitică, icter la nou-născuți

Indicații terapeutice ale vitaminelor în bolile infecțioase:

— *Deficit vitaminic,* apărut în cursul bolii infecțioase (dietă lipsită de vitamine sau intoleranță gastrointestinală prelungită).

— *Efecte secundare ale terapiei antiinfecțioase.* Antibioticele cu spectru larg administrate oral perturbează flora intestinală, producînd deficite de vitamine din grupul B și de vitamina K. Se administrează totdeauna vitamina B_6 la bolnavii tratați cu izoniazidă, pentru prevenirea apariției de polinevrite, deoarece izoniazida, cu o structură similară piridixinei, interferează metabolismul acestei vitamine.

Scanned with OKEN Scanner

— *Carență vitaminică anterioară bolii infecțioase* (subnutriție cronică, alcoolism cronic, sindrom de malabsorbție, stare prescorbutică etc.). În manifestările nervoase ale alcoolismului (encefalopatia Wernicke, sindromul Korsakoff), administrarea de vitamina B_1 pe cale parenterală este de importanță vitală pentru bolnav (înainte de administrarea soluției de glucoză).

— *Stări fiziologice sau patologice cu nevoi suplimentare de vitamine.* Astfel, este indicată vitamina C, în: graviditate, lactație, hipertiroidism, activitatea în ținuturi toride și umede[12], unele anemii.

STEROIZI ANABOLIZANȚI ȘI ANDROGENI

Hormonii steroizi androgeni, secretați de testicul și de cortexul suprarenal, dintre care cel mai puternic este *testosteronul,* au (pe lîngă efectul lor androgen) și un efect de retenție a azotului și de promovare a anabolismului proteinelor. Pentru rolul lor *anabolizant,* s-au realizat prin modificări de structură a testosteronului produse denumite *anabolizanți de sinteză,* în acțiunea cărora domină efectul anabolizant, iar cel androgen este mult diminuat. Există mai multe *tipuri* de steroizi anabolizanți:

a) *Steroizii cu grupul metil în poziția C-17-alfa,* utilizabili pe cale orală: *metandienon* (*Naposim,* Dianabol), *noretandronolon* (Nilevar), *metilandrostendiol* (Madiol), *metenelon* acetat (Primobolan).

b) *Steroizi cu esterificarea grupului 17-beta-hidroxil,* care au o acțiune mult prelungită: *nortestosteron* (Durabolin, Nerobolil), *nandrolon decanoat* (*Decanofort,* Deca-Durabolin, Norbetalon).

c) *Steroizi de tip 4-clortestosteronacetat* (Steranabol), cu administrare parenterală (scos din nomenclator).

Indicații: stări de carență proteică și de subnutriție (dizenterii cronice, enteropatii), convalescenții bolilor infecțioase, insuficiența renală acută și cronică, osteoporoza, corticoterapie prelungită (pentru compensarea acțiunii catabolice a corticosteroizilor).

Reacții adverse: icter colestatic (produs numai de compușii cu substanțe în poziția 17-alfa, cu administrare orală), retenție de lichide, efect virilizant.

Contraindicații: cancer de prostată, sarcină.

TRATAMENTUL FEBREI

Febra este o manifestare uzuală a bolii infecțioase (fără a fi obligatorie), față de care atitudinea terapeutică este controversată și astăzi, deși discuțiile se poartă de peste 2 000 de ani din epoca hipocratică a medicinii. În cap. 4, se arată că mecanismul de producere a febrei, la nivel molecular, elucidat numai în ultimile trei decenii (vezi pag. 77), a deschis noi orizonturi în terapia febrei fără să rezolve însă contradicțiile actuale.

Unii consideră că *febra deține un rol important de apărare a organismului împotriva infecțiilor bacteriene și virale.* Studii experimentale pe animale au arătat că febra împiedică multiplicarea unor virusuri și stimulează sinteza de interferon, precum și creșterea leucocitozei și a fagocitozei[20]. Febra ar fi o „reacție de necesitate" (Cannon) și ar stimula axul hipofizosuprarenal în cadrul „sindromului general de adaptare" (Selye).

Uneori, cînd temperatura corpului a depășit punctul critic termic pentru multiplicarea unor bacterii, s-a obținut un efect favorabil terapeutic. Tratamentul sifilisului nervos (piretoterapie, malarioterapie) și al uretritei gonococice prin piretoterapie constituie exemple cunoscute.

În privința rolului febrei, în rezistența față de infecții, *nu există nici o evidență sigură, după care febra ar*

Scanned with OKEN Scanner

creşte activitatea mecanismelor de apărare antiinfecţioasă[1, 15]. Febra creşte de 100—150 de ori susceptibilitatea organismului la acţiunea letală a endotoxinelor bacteriene (numeroase studii experimentale).

S-a recurs la *hipotermie*, în terapia septicemiilor şi a şocului septic, raţiunea fiind reducerea necesităţii de oxigen, prin reducerea fluxului sanguin tisular, cu efect de reducere a multiplicării germenilor. De asemenea, hipotermia prelungeşte durata medie de viaţă a şoarecilor infectaţi cu pneumococ. Încercări de tratament prin hipotermie (hibernaţie artificială) s-au făcut în tetanos şi în rabie[24]. S-au obţinut rezultate prin hipotermie numai în situaţii speciale de infecţie: şoc toxico-septic, infecţii severe cu encefalită şi meningită. Lipsesc însă seriile control şi evaluarea rezultatelor este dificilă.

Pentru efectul favorabil pe care îl are *eutermia*, pledează efectul favorabil al corectării febrei, cu obţinerea temperaturii normale, prin antitermice şi corticosteroizi. Efectul favorabil al corticoterapiei în stările cu endotoxemie se datoreşte mai mult acţiunii antipiretice a corticosteroizilor.

Eutermia apare situaţia cea mai favorabilă în protecţia faţă de mortalitate în diferite infecţii. Febra şi hipotermia au efecte nefavorabile importante pentru apărarea antiinfecţioasă, ca şi asupra rezistenţei generale (afectarea aparatului cardio-vascular şi catabolism crescut prin febră, tulburări de coagulare etc.).

În concluzie, *hipertermia şi stările febrile prelungite trebuie corectate prin antipiretice, pentru a se obţine pe cît posibil o eutermie*[15].

Dintre *antipiretice*[27] (acidul acetil salicilic, paracetamol, aminofenazona*), *acidul acetilsalicilic* (Aspirin) îşi păstrează rolul important în tratamentul febrei, intervenind în faza sintezei producţiei de prostaglandine (cu efect asupra centrului termic din hipotalamus), etapă precoce în iniţierea febrei[6]. Acidul acetilsalicilic şi antipireticele de tip salicilaţi nu afectează producerea de pirogeni endogeni de către leucocite.

Calitatea de a reduce febra a unui antipiretic este proporţională cu puterea de a inhiba sinteza de prostaglandine[6, 19]. *Fenotiazinele*, utilizate uneori în scăderea febrei, acţionează de asemenea, prin inhibarea sintezei de prostaglandine, precum şi direct asupra reglării centrale a temperaturii.

Corticosteroizii acţionează antipiretic prin scăderea cantităţii de pirogeni endogeni elaboraţi de monocite şi adiţional prin inhibarea eliberării de prostaglandine. Concomitent, corticosteroizii au un efect marcat *antiinflamator* (vezi cap. 10).

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR ÎN INFECŢII

Fenomenele inflamatorii locale şi generale din cursul bolilor infecţioase, uneori suficient de intense, pot constitui un pericol *quo ad vitam*, un obstacol pentru vindecare sau o sursă de procese reziduale (sechele).

În *procesul inflamator*, se distinge un prim stadiu, constînd din mărirea permeabilităţii vasculare (edem şi tumefiere), urmat de stadiul de infiltraţie celulară (tromboză intracapilară şi în micile vase, depozite fibrinoase extravasculare) şi, eventual, de stadiul de proliferare a fibroblaştilor (apariţia de ţesut conjunctiv).

Combaterea procesului inflamator constituie o necesitate terapeutică în următoarele boli infecţioase: *laringite virale obstructive* (crup viral), *orhită urliană, edem malign, trichineloză* (forme severe edematoase), *hepatită acută virală* (forme grave

* *Aminofenazona* (Pyramidon, Amydopirin) a fost retras din farmacopee în unele ţări (risc de agranulocitoză).

Scanned with OKEN Scanner

sau prelungite), *meningite și encefalite virale, mononucleoză infecțioasă* (forme severe), *reumatism postscarlatinos* (poststreptococic) etc.

Există astăzi mai multe medicamente cu acțiune antiinflamatoare[10], care acționează cu atît mai eficace, cu cît sînt administrate într-un stadiu mai precoce al procesului inflamator.

ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE*

1. Salicilați: *acidul acetilsalicilic, salicilatul de sodiu, flufenisal.*

Dintre acestea, *acidul acetilsalicilic* (*Acid acetilsalicilic,* Aspirin) este cel mai vechi și mai utilizat antiinflamator, cu rezultate deseori spectaculare și efecte secundare minime, totuși nu de neglijat (iritații gastrice și hemoragii în cure intense și prelungite). Efectul acidului acetilsalicilic se exercită prin *inhibarea eliberării de prostaglandine și a sistemului adenilciclază-AMP ciclic.* Pentru aceste motive, acidul acetilsalicilic a fost administrat și în *diareea de tip enterotoxinic,* caracterizată prin exsudație intestinală, acționînd mai mult preventiv în etapa inițială (inflamațională) a agresiunii toxiinfecțioase. În același mod, acționează și alți produși salicilați.

2. **Pirozolați:** *aminofenazona (Aminofenazonă,* Pyramidon), *propifenazona,* cu rol antialgic și antiinflamator; *noraminofenazona metansulfonat de sodiu* (*Algocalmin,* Novalgin); *fenilbutazona* (*Fenilbutazonă,* Butazolidine); combinația *izopirină+fenilbutazonă* (Tomanol), antiinflamator eficace, dar cu unele efecte secundare (iritații gastrice, ulcere, hemoragii); *oxifenilbutazona* (Tanderil), produs de metabolism al fenilbutazonei, cu acțiune antiinflamatoare și antipiretică puternică.

Din cauza reacțiilor adverse, ambele butazone se folosesc în mod restrîns, unde este strict necesar și pe durate scurte, iar aminofenazona este în curs de a fi retrasă din uzul clinic[27, 29].

Rămîn în uz curent *noraminofenazona* și *propifenazona.*

3. Indometacina. Produs nesteroidic, cu acțiune *antiinflamatoare, antipiretică* și *analgezică,* este indicat în poliartrita cronică evolutivă, în spondilita ankilozantă și în alte afecțiuni inflamatorii cronice. Are *reacții adverse* importante (cefalee migrenoidă, confuzie mintală, vertigo). Din aceeași grupă (acizi aril și eteroaril-alcanoici) mai sînt: *acidul metiazinic, naproxenul, clopiracul.*

4. **Anthranilați:** *acidul mefenamic* și *acidul flufenamic.* Au acțiune *antiinflamatoare* ușoară, *analgezică* și *antipiretică,* utilizați în poliartrite și osteoartrite.

5. **Acizi fenilacetici:** *ibuprofen* (*Paduden,* Brufen), *fenoprofen, ketoprofen, aclofenac.* Au efect antiinflamator și analgezic.

6. **Acizi eteroarilcarboxilici:** *acid niflumic, diclofenac.*

Roentgenterapia, în doză antiinflamatorie, utilizată în unele infecții (furuncule, hidrosadenite, herpes zoster, mastite etc.) a fost astăzi părăsită în bolile infecțioase.

IMUNOMODULATORI

În afară de reacțiile specifice, sistemul imun, în sensul cel mai larg, poate fi influențat nespecific de o serie de substanțe denumite *imunomodulatori.* Aceste substanțe pot fi *imunostimulante* sau *imunosupresive.* Ele pot fi folosite ca agenți terapeutici pentru corectarea unor stări imunopatologice, pentru stimularea sistemului imun sau pentru restaurarea hemostaziei imune[4, 18]. S-a dezvoltat astfel domeniul de *imunoterapie nespecifică,* începînd de

---

* *Corticosteroizii în terapia bolilor infecțioase,* vezi *cap. 10.*

Scanned with OKEN Scanner

la cele mai simple și mai vechi metode de proteinoterapie nespecifică, pînă la numeroșii agenți imunomodulatori care există astăzi.

Imunomodulatorii acționează nespecific asupra activității fagocitare, ca și asupra imunității mediată celular și a imunității umorale, prin variate mecanisme, avînd numeroase aplicări în terapia bolilor infecțioase.

SUBSTANȚE IMUNOSTIMULANTE

Primele substanțe cu rol imunostimulant au constat din folosirea de *cazeină* sau de *lapte* (sterilizat și concentrat), în injecții intramusculare *(proteinoterapie nespecifică)*. Pentru stimularea fagocitozei, s-a folosit, în trecut, așa-zisul „abces de fixație" prin injecții intramusculare de oleu de terebentină (metodă de mult abandonată).

Adjuvanți. O altă veche metodă rămasă în uz, este aceea a folosirii unei substanțe eterogene depozit (emulsii de ulei mineral etc.), adăugată la vaccinuri pentru a forma un depozit tisular de antigen, cu o stimulare persistentă și prelungită a răspunsului imun. În acest scop, se folosesc: compuși de aluminiu (fosfat sau hidroxid de Al), o mixtură de ulei mineral cu un emulsifiant (adjuvant Freund), bentonită și altele, pentru a crește imunitatea unor vaccinuri.

Produse bacteriene cu rol imunostimulant (extrase lipidice și protidice din diferite bacterii, lizate sau amestecuri polimicrobiene) de administrare parenterală (*Polidin,* Omandin, Vaccin polimicrobian tip Delbet) sau sub formă de comprimate administrate pe cale bucală (Bronho-Vaxom, Imudon). Pentru prevenirea infecțiilor ORL și a bronșitelor recidivante, există 2 preparate ale Institutului Cantacuzino *(Aerodin, Bronhodin).*

Vaccinul BCG și *vaccinul cu Corynebacterium parvum* sînt folosite ca imunostimulante în terapia unor forme de cancer.

Factorul de transfer este un extract dializabil de leucocite compus din polipeptide și fragmente ARN, care acționează ca imunostimulant, inducînd un răspuns imun celular. Este utilizat cu rezultate îndoielnice în terapia candidozelor cronice, sindromul Wiscott Aldrich, sarcomul osteblastic, hepatite prelungite[17], SIDA.

Hormonii timici și *analogi sintetici* (thymosina-alfa-1, factorul umoral timic, factorul timic seric și timopoietina) sînt utilizați pentru stimularea imunității mediate celular.

Tuftsin este o tetrapeptidă bazică, care crește capacitatea funcțională a fagocitelor.

Bestatina, dipeptid din actinomicete, imunostimulator, este folosit în terapia tumorală și la persoane vîrstnice imunodeprimate.

Levamisolul (isomer levogir al tetramisolului), utilizat mulți ani ca antihelmintic veterinar și uman, s-a dovedit (din 1971) că posedă proprietăți imunostimulante, restaurînd funcțiile efectoare ale limfocitelor *T* periferice și ale fagocitelor. Posedă și proprietăți colinergice. Prin faptul că stimulează rezistența la infecții, a fost utilizat cu rezultate bune sau variate în: hepatita virală prelungită sau cronică de tip B (rezultate neconcludente) herpesul recidivant, herpes zoster, stafilococii, candidoze[17].

Izoprinosina (Inosiplex, Methisoprinol) are proprietăți imunostimulante, utilizate în terapia infecțiilor virale, prin potențarea efectului interferonului, activizarea limfocitelor *T* și *B* și a celulelor *K* și *NK*.

Interferonii posedă o acțiune imunostimulantă nespecifică (vezi cap. 3). Sînt folosiți în tratamentul unor infecții virale și a unor forme de leu-

Scanned with OKEN Scanner

cemii şi cancer (rezultate în curs de evaluare)[26], şi anume:

— În hepatita cronică de tip B, interferonul-alfa, folosit singur, sau asociat cu alte substanţe antivirale (vidarabina, acyclovir) a dat rezultate promiţătoare.

— În keratita herpetică şi în encefalita herpetică neonatală (contractată de nou-născut de la mamă) a dat rezultate bune (administrat precoce).

— Pentru prevenirea infecţiei cu virus citomegalic, s-a folosit la cei cu transplante de rinichi şi care primesc imunosupresive.

— Pentru tratarea şi prevenirea infecţiilor virale respiratorii, se administrează interferonul-alfa local intranazal sau sub formă de aerosoli, cu rezultate bune (reacţii locale: iritaţia mucoasei nazale, epistaxis).

— În lepra lepromatoasă, s-a folosit interferonul gamma (activarea macrofagelor).

— În leucemia cu celule păroase, s-a obţinut rezultate foarte bune (indicaţie devenită fermă). Ameliorări se obţin cu interferonul alfa-A şi în tratamentul leucemiei cronice mieloide.

— S-a obţinut rezultate încurajatoare în tratamentul unor tumori benigne, determinate de virusurile Papova (papiloame, condiloame), în sarcomul Kaposi, în cancerul vezical, în limfoame non-Hodgkin.

Alte substanţe imunostimulatoare (cu acţiune discutată)[4]: *polinucleotide de sinteză* (poly-A: U, Poly-I: U), *cimetidina* (încercată pentru acţiunea de blocaj a limfocitelor supresive); *retinoizi; cyanidanol* (Catergen, imunostimulator al limfocitelor), încercat cu rezultate dubioase în tratamentul hepatitelor virale[17].

SUBSTANŢE IMUNOSUPRESIVE

În ultimii ani, au apărut cu importante perspective numeroase substanţe imunosupresive, folosite într-o serie de boli imunologice, provocate de anticorpi şi îndeosebi de autoanticorpi, denumite şi boli de autoîntreţinere sau de autoagresiune, şi anume: *boli imunologice cu caracter tisular* (colagenoze: lupusul eritematos diseminat, sclerodermia, poliartrita nodoasă) şi *boli imunologice cu caracter organic specific* (hepatita cronică lupoidă, hepatita cu plasmocite, glomerulonefrita poststreptococică şi postscarlatinoasă, sindromul Guillain-Barré, encefalite demielinizante, anemii autoimune de tip hemolitic postinfecţioase şi, probabil, colita ulceroasă).

Alte indicaţii ale substanţelor imunosupresive: inducţia toleranţei imunologice, supresiunea sensibilizării de tip întîrziat.

Substanţele imunosupresive pot fi *clasificate* după structura chimică şi modul de acţiune[4], în modul următor:

A. **Antimetaboliţi:**

— *Antagonişti ai acidului folic* (metotrexatul şi aminopterina). Produc fenomene toxice importante şi sînt teratogene.

— *Analogi ai purinelor:* 6-mercaptopurina (Purinethol) şi azotioprina (Imuran, Imurel). Aceasta din urmă a fost utilizată în encefalomielita alergică experimentală, iar în clinică (asociată cu prednison) în hepatita cronică agresivă, în glomerulonefrită, în colita ulceroasă etc.

— *Analogi ai pirimidinelor:* 5-fluorouracil, arabinosilcitozina.

B. **Substanţe alchilante.** Derivaţi de *azot-iperită:* clorambucil (Leukeran), ciclofosfamida (Citoxan, Endoxan), trietilenmelamina sau TEM, tiofosfamida sau Tio-TEPA, busulfan (Myleran, Citosulfan). Aceste substanţe au şi proprietăţi mutagene şi teratogene.

C. **Corticosteroizi** (vezi cap. 10).

D. Alcaloizi din plante: colchicina, podofilina, alcaloizi din Vinca (vincristina, vinblastina).

E. **Antibiotice:** actinomicina D, mitomicina C, puromycina, cloramfenicol.

F. **Alte imunosupresive:** daunomicina, serul antilimfocitar, cyclosporina A.

Mod de acţiune. Medicamentele imunosupresive acţionează *citotoxic* şi *antiproli-*

Scanned with OKEN Scanner

ferativ, în mod diferențiat, în stadiile reacției imune, începînd cu acțiunea asupra celulelor cu rol imunoformator și urmînd diferitele faze ale procesului imunologic.

Reacții adverse (importante, uneori letale): suprainfecții cu fungi și bacterii diverse, atrofie musculară, trombocitopenie, efect teratogen, efect oncogen.

TERAPIA CU ENZIME

Terapia *locală* și *generală* cu enzime are unele indicații prețioase în bolile infecțioase, avînd un rol antiinflamator („curățitoare de țesuturi")[5] și în patologia coagulării sîngelui.

Indicațiile enzimelor au devenit mai prudente și restrînse, ținînd seama de *reacțiile adverse* redutabile, și anume reacții alergice (șoc anafilactic) și hemoragii dificil controlabile pentru enzimele cu efect trombolitic, ca *streptokinaza* (Streptase) și *urokinaza.* Enzimele cu efect trombolitic, pentru a fi eficace terapeutic, trebuia aplicate rapid (în primele 4—6 ore), în embolii arteriale (septice sau aseptice), embolii pulmonare, infarct cardiac.

Mult mai eficace, în caz de infarct miocardic s-a dovedit *activatorul de plasminogen tisular* (uman, recombinant), lipsit și de riscul reacțiilor alergice. El este folosit cu succes în sistemul de *tromboliză combinată:* activator de plasminogen, urmat apoi de heparină și în continuare de acid acetilsalicilic (Aspirin)[21]. Recanalizarea coronariană se obține în 70% din cazuri. Acest produs acționează efectiv pe trombus și nu determină reacții adverse.

Dornaza pancreatică, cu efect mucolitic, folosită local (endobronșic) sub formă de aerosoli și asociată cu antibiotice (crup viral, laringotraheobronșită obstructivă), pentru a liza exsudatul respirator, are indicații din ce în ce mai rare, din cauza reacțiilor alergice periculoase.

Tripsina și *alfachemotripsina,* enzime proteolitice, prezintă același neajuns (sensibilizare, șoc anafilactic). Se folosesc mai mult local, ca agenți debridanți în chirurgie. Pentru curățirea plăgilor septice supurate, ulcere se folosesc particule de *dextranomer* (Debrisan).

Hialuronidaza s-a folosit pe cale intramusculară sau subcutanată pentru mai rapida resorbție a serurilor imune eterologe.

Lizozimul (descoperit de Fleming, în 1922), enzimă cu rol în apărarea naturală antiinfecțioasă, nu a dat în terapeutică rezultate convingătoare[2].

Antienzime. Antifibrinolitice (cu rol de antidot și pentru oprirea unei terapii trombolitice); *acidul epsilonaminocaproic* (*Acid epsilonaminocaproic,* Epsamon, Epsicapron) sau *inhibitorul de kalikreină* (Trasylol).

CORECTAREA TULBURĂRILOR METABOLICE ȘI A ALTOR DEZECHILIBRE FUNCȚIONALE*

În bolile infecțioase, apar frecvent dezechilibre funcționale (hidroelectrolitice, tulburări de coagulare, insuficiența respiratorie, circulatorie, renală, hepatică), care trebuie corectate prin măsuri terapeutice adecvate[3]. Particularitățile aplicării acestor măsuri în fiecare boală infecțioasă sînt redate la capitolele bolilor respective. Tratamentul șocului infecțios este prezentat în cap. 11.

În cele ce urmează, se vor reda cîteva aspecte importante, privind terapeutica dezechilibrelor funcționale în bolile infecțioase.

Tulburările hidroelectrolitice (vezi și cap. *28* și cap. *87*). Acestea apar în multe boli infecțioase, dar în mod constant în *enterocolitele acute infecțioase, toxiinfecțiile alimentare* și în *holeră.*

---

* Pentru tratamentul insuficienței circulatorii și renale vezi cap. 9.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea dezechilibrelor hidroelectrolitice se apreciază prin mijloace clinice și de laborator.

Lichidele și soluțiile trebuie administrate *intravenos*, avînd în vedere urgența cu care sînt necesare, continuitatea administrării (mai multe zile), precum și faptul că celelalte căi parenterale nu permit resorbții adecvate și rapide din cauza insuficienței circulatorii concomitente. Trebuie să se țină seama și de starea funcțională a rinichiului și a inimii (anterioară și prezentă). Un adult cu greutate de 70 de kg posedă 15 litri de lichid extracelular și plasmă și primește în fiecare zi, în dietă, 2 litri de apă, 160 mEq sodiu și 70 mEq potasiu.

Bolnavii febrili, care transpiră sau pierd apă prin vărsături sau diaree, necesită peste 5 litri apă (în holeră chiar 10—20 litri) pe zi.

Determinările de laborator se referă la lichidul intercelular; tulburările electroliților din compartimentul intracelular, cum este potasiu, nu pot fi evaluate exact prin determinări serice. Un bolnav cu paralizie hipopotasică poate avea un deficit de peste 1 000 mEq, cînd nivelul seric de potasiu este de 2,0 mEq/litru.

Înlocuirea lichidului extracelular se face, de obicei, cu soluție fiziologică de ClNa 0,9% (dacă nu este hipernatremie) sau cu soluție 5% glucoză (dacă este hipernatremie). Excesul de înlocuire poate duce la edem pulmonar și periferic (în aceste cazuri, se recurge urgent la diuretice administrate intravenos, ca furosemidul).

Înlocuirea de electroliți și corectarea tulburărilor acidobazice se face în funcție de determinări.

Soluții de administrat. *Soluția de glucoză 5%* conține 400 de calorii/litru și 277 mmol/litru. *Soluția fiziologică de ClNa 0,9%* conține 20 mEq/litru de sodiu. *Soluția hipertonică de NaCl 5%* conține 850 mEq/litru sodiu (indicată numai în hiponatremii). *Soluțiile de potasiu* trebuie administrate cu multă prudență pe cale intravenoasă. Se recurge la o soluție de K diluată (40 mEq/litru K), care se perfuzează în 8—12 ore.

Soluțiile compuse, cu mai mulți electroliți sînt variate și numeroase: *soluția Darrow* (sodiu 122 mEq/l; potasiu 35 mEq/l; clor 104 mEq/l; lactat 29 mEq/l); *soluția Ringer* (sodiu 131 mEq/l; potasiu 5,4 mEq/l; calciu 3,6 mEq/l; clor 111,5 mEq/l; lactat 29 mEq/l).

Soluțiile cu rol de combatere a acidozei: soluții cu lactat de sodiu 1/6 și mai ales soluțiile de bicarbonat de sodiu (1,43%; 4,2%; 8,4%).

Insuficiența respiratorie acută. În tratamentul acestui sindrom, apărut în cursul bolilor infecțioase, trebuie să se țină seama, în primul rînd, de mecanismul etiopatogenic (degajarea căilor respiratorii, drenaj postural, aspirații de secreții, antiinflamatorii, traheostomie, oxigen, respirație asistată).

Analeptice respiratorii (indicate cu condiția asigurării unei bune oxigenări, prin ventilație adecvată, asistată sau controlată), cu o acțiune excitantă centrală: *megimid* (Ahypnon, Bemegride), *pretcamida* (Micoren), *spiractina* (Karion), *niketamida* (Coramina), *methamfetamina* (i.v.), *aminofilina* (0,5 g×3/zi, în perfuzie i.v., ca bronhodilatator).

Oxigenul hiperbaric, veche metodă terapeutică, reactualizată recent, se poate efectua într-o cameră mare cu suprapresiune de oxigen sau într-o încăpere redusă cu un singur loc, eventual chiar într-o cameră-mobilă. Indicații majore[16]: intoxicația cu CO sau cu toxice methemoglobinizante, aeroembolia, boli infecțioase produse de anaerobi (gangrena gazoasă, tetanosul).

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Sînt măsuri variate, care tratează *febra*, *durerea*, *starea de agitație psihică*, *tusea*, *meteorismul* etc. Aces-

Scanned with OKEN Scanner

tea pot contribui considerabil la deteriorarea stării bolnavului, la apariția de complicații, accidente și sechele. Bolnavii apreciază mult măsurile de liniștire a acestor simptome supărătoare. Medicația simptomatică își păstrează un loc important în orice plan terapeutic.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL BOLILOR INFECȚIOASE

În bolile infecțioase, sînt necesare deseori intervenții chirurgicale, îndeosebi în *infecțiile locale* și *regionale septice* (incizia și drenajul focarelor infecțioase, provocate de germeni piogeni, nu numai cînd acestea au colectat deplin, dar chiar mai devreme, cu un rezultat mai bun). Nu trebuie să se aștepte prea mult o colectare a supurației, deoarece aceasta poate întîrzia mult (sau chiar nu se produce deloc), atunci cînd rezistența organismului este scăzută, progresul supurativ luînd aspectul unui flegmon difuz.

Alte intervenții chirurgicale sînt necesare în *excizia chirurgicală a unor focare septice* (focar tetanigen, focar dentar, amigdalin etc.), în tratamentul plăgilor septice, al perforației intestinale din febra tifoidă etc.

BIBLIOGRAFIE

1. BENNETT, L., NICASTRI, A. — Fever as a Mechanism of Resistance, *Bact. Rev.*, 1960, *24*, 16.
2. BOCÂRNEA, C. — Utilizarea lizozomului în terapeutică, *Viața med.*, 1969, *17*, 1 153.
3. BUȘILĂ, VL., DRAGOMIRESCU, M. — Tulburări metabolice în patologia infecțioasă, Ed. Facla, Timișoara, 1973.
4. DIAS DA SILVA, W. — Immunomodulation. În: Fundamentals of Immunology, ed a II-a, Springer-Verlag, Berlin, 1986, p. 413—437.
5. DELAUNAY, A., BAZIN, S. — Les enzymes protéolytiques dans les foyers inflamatoires, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1966, *722*, 181.
6. DINARELLO, CH., WOLFF, SH. — Pathogenesis of Fever in Man, *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 607.
7. EVANS, C., LACEY, J. — Toxicity of Vitamins, *Brit. med. J.*, 1986, *292*, 509.
8. GHYKA, GR., MOLDOVAN, IOANA — Aplicații în clinică ale interferonului uman, *Bacteriol. Virol. (Buc.)*, 1987, *32*, 289.
9. GONȚEA, I. — Alimentația și apărarea antiinfecțioasă, Ed. medicală, București, 1968.
10. HEYNEN, G., VAN CAUWENBERGE, H. — Les anti-inflamatoires *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1975, *1 158*, 1 153.
11. HEINRICH, H. — Ist die Vitamin C Prophylaxa und Therapie bei Virsubedingten Erkältungskrankheiten gereichtfertigt? *Münch. med. Wschr.*, 1968, *16*, 1 031.
12. HINDSON, T. — Ascorbic Acid for Prickly Heat, *Lancet, I*, 1 347.
13. KUDICKE, R. — Die Salvarsanbehandlung des Rückfalliebers, Handbuch der Salvarsantherapie, Berlin, 1925, p. 645—681.
14. KUSCHINSKY, G. — Hat Rutin einen gefässabdichteuden Effect? *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, *45*, 2 090.
15. KLASTERSKY, J., KASS, E. — Is Suppression of Fever or Hypothermia Useful in Experimental and Clinical Infectious Diseases? *J. infect. Dis.*, 1970, *121*, 81.
16. JEFFERSON, D. și colab. — Hyperbaric Medicine in the U.A. Air Force, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, *224*, 205.
17. NEGUȚOIU, L. — Terapia imunostimulatoare, *Viața med.*, 1985, *32*, p. 81—86 și p. 127—134.
18. OLINESCU, A. — Modularea nespecifică a răspunsului imun, *Bacteriol, Virusol. (Buc.)*, 1983, *28*, 193.
19. PERLOW, M. și colab. — A Primate Model for the Study of Human Fever, *J. infect. Dis.*, 1975, *132*, 157.
20. SCHMIDT, K. — Fieber, ein Abwehrmechanismus? *Dtsch. med. Wschr.*, 1975, *100*, 1 805.
21. SIMMONS, M. și colab. — Trombolysis with Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction, *Lancet*, 1988, *I*, 197.
22. TAYEK, J., BLACKBURN, G. — Goals of Nutritional Support in Acute Infections. *Amer. J. Med.*, 1984, (May 15) 81.
23. VERTIND, A. — Alimentația parenterală completă, *Münch. med. Wschr.*, 1967, *45*, 2 366.
24. VOICULESCU, M., IONESCU, R. — Considerații asupra tratamentului ra-

Scanned with OKEN Scanner

10

CORTICOSTEROIZII ÎN TERAPIA BOLILOR INFECȚIOASE

În 1949, Hench a introdus cortizonul în terapia artritei reumatice. De atunci, indicațiile glucocorticosteroizilor s-au extins rapid în terapia a numeroase boli și, îndeosebi, a acelora cu manifestări inflamatorii intense sau imunopatologice. Ținînd seama că glucocorticosteroizii posedă o puternică *acțiune antiinflamatoare* și o *acțiune imunosupresivă*, s-au conturat și în domeniul bolilor infecțioase unele indicații terapeutice. Astfel, curînd după descoperirea lor și, cu toată rezerva cu privire la efectul proinfecțios al corticosteroizilor, s-a trecut și la primele încercări în terapia bolilor infecțioase: febra tifoidă (Roche, 1950), pneumonia virotică (Finland, 1950) și alte boli infecțioase.

Analiza critică a studiilor privind utilizarea corticosteroizilor în infecții a demonstrat că majoritatea acestora nu au respectat regulile studiului clinic controlat: tehnica dublu-orb, lot martor și randomizare[16]. Ținînd seama de aceste critici, s-au precizat totuși, treptat, după 40 de ani de la introducerea corticosteroizilor în terapeutică, o serie de indicații, cu rol adjuvant, în terapia unor boli infecțioase (tabelul XXXIII).

DATE DE FIZIOLOGIE

În organism, se sintetizează *cortizol* de către zona fasciculată a corticosuprarenalei. În mod normal, la adult, se secretă zilnic 20 mg de cortizol (hidrocortizon), timpul de înjumătățire (T 50) fiind de 90 de minute (în plasmă). Producția de cortizol este sub control hipotalamo-hipofizar. Orice scădere de cortizol în plasmă induce o stimulare a hipotalamusului de a produce un factor denumit CRH (Corticotrophin Releasing Factor), care la rîndul lui incită secreția de *ACTH* (hormon adenocorticotrop) de către hipofiză; acesta, la rîndul lui, acționează asupra suprarenalei de a produce: cortizol (de către corticosuprarenală) și adrenalină (de către medulosuprarenală). Efectul stimulant este frînat de creșterea de cortizol în sînge (retro-control: feed back negativ) sau, în practică, prin administrarea de glucocorticosteroizi exogeni (important pentru controlul terapiei cu corticosteroizi).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXIII

Corticosteroizii de uz sistemic (după A. Fauci)[4]

Compusul	*Denumiri comerciale*	*Echivalența ca potență* (în mg)	*Retenția de sodiu*	*Timp de înjumătățire în plasmă* (minute)
Cu acțiune scurtă				
Cortizon	Cortison acetat	25	2+	30
Hidrocortizon	Hidrocortizon	20	2+	90
hemisuccinat	hemisuccinat			
	Solucorten			
Prednison	Prednison	5	1+	60
	Cortancyl			
	Ultracorten			
Cu acțiune intermediară				
Prednisolon	Supercortisol			
	Hydrocortancyl	5	1+	200
Metilprednisolon	Medrol	4	0	180
	Solumedrol			
Cu acțiune lungă				
Triamcinolon	Delphicort	4	0	300
Dexametazon	Superprednol	0,75	0	Pînă la 300
	Decadron			
	Soludecadron			
Betametazon	Betnesol	0,75	0	Pînă la 300
	Colesten			

Sistemul nervos central, în anumite circumstanțe (hipertermie, efort muscular, stress, factori psihologici) acționează tot prin intermediul acestui ax hipotalamo-hipofizo-suprarenal (HPA), pentru a crește producția de cortizol. În caz de nerăspuns la un stress, poate să apară o stare de insuficiență suprarenală acută.

Există o *variație diurnă* în secreția de corticoizi ai suprarenalei, cu un maximum de cortizol dimineața, între orele 6 și 8, după care urmează o scădere, cu un nadir între orele 18 și 24. Acest *bioritm* se încadrează între variatele bioritmuri ale funcțiilor organismului uman, cel mai important fiind *ritmul circadian* (de 24 ore). Scăderea cortizolului în timpul nopții duce la stimularea hipofizei anterioare de a secreta ACTH. Un nivel constant crescut de corticosteroid exogen conduce, în mod inevitabil, la inhibarea hipotalamusului și, consecutiv, la insuficiența funcțională a hipofizei și a suprarenalei (supresia axului HPA).

Compușii glucocorticosteroizi exogeni (cortizon, prednison), pentru a acționa, trebuie convertiți în organism în compuși 11-beta-hidro (cortizol, prednisolon), reacție care are loc principal în ficat. Pentru acest motiv, bolnavii cu insuficiență hepatică trebuie să primească hidrocortizon sau prednisolon (în loc de prednison).

MOD DE ACȚIUNE

Glucocorticosteroizii își exercită acțiunea la nivel subcelular, prin combinarea cu receptorii specifici intracitoplasmatici. Corticosteroizii, fiind derivați de colesterol, sînt lipo-

Scanned with OKEN Scanner

solubili și pătrund ușor prin membrana celulară în citosol. Principala lor acțiune este de a crește sinteza de ARN nou, responsabil de sinteza crescută de proteine diverse: enzime hepatice, endonucleză în limfocite și produse care interferă producția de prostaglandine. Nu toate activitățile corticosteroizilor sînt catabolice, dar majoritatea activităților antiinflamatoare ale corticosteroizilor se bazează pe acest mecanism[3].

După mecanismul de acțiune, la nivel celular, glucocorticosteroizii exercită mai multe activități: *antiinflamatoare, antialergică, antipiretică, imunosupresivă*. Altele sînt mai vag definite: antitoxică, cardiovasculară, tumorocidă (citoliză în limfoame), de redresare a unor tulburări umorale.

Deosebit de prețioase, în terapia patogenică a bolilor infecțioase sînt activitățile: antiinflamatoare, antipiretică și antialergică.

Activitatea antiinflamatoare. Această activitate este complexă, exercitîndu-se în felul următor[3]:

a) În primul rînd, corticosteroizii produc *vasoconstricție*, locală și generală, probabil printr-un efect direct pe tonusul vascular și prin potențarea producției de catecolamine și modificări în metabolismul prostaglandinelor (de aici și efectul hipertensiv).

b) *Modificări induse în distribuția leucocitelor*. Astfel, în grupa neutrofilelor se constată o eliberare crescută din măduva osoasă (mai mult de celule tinere), o circulație crescută în sînge și o scădere a marginației lor pe vase și diminuarea migrării în focarul inflamator[5]. Rezultă o *neutrofilie* (15 000—18 000). Concomitent, se produce și o *limfopenie* (nu prin liză, ci probabil tot printr-o redistribuție din sînge către țesuturi, precum și o *monocitopenie* (aceeași kinetică) și *eozinopenie*, prin scăderea eliberării acestora din măduva osoasă și printr-o marginație crescută intravasculară. Prin aceste acțiuni, scade mobilizarea leucocitelor spre locul inflamației și se diminuează astfel procesul inflamator.

c) *Inhibiția unor funcții leucocitare:* scade chemotaxisul polinuclearelor, ca și elaborarea de enzime de către monocite (elastază, colagenază, activator de plasminogen), ceea ce contribuie la efectul antiinflamator.

d) *Activitatea pe mediatorii solubili* constă din: interferarea metabolismului arachidonic, cu inhibiția sintezei de prostaglandine, leucotriene, limfokine și monokine.

Acțiunea antialergică. Mecanismul acestei acțiuni este mai puțin cunoscut. Se consideră că această acțiune se exercită prin scăderea mediatorilor inflamației, scăderea sintezei de prostaglandine, precum și prin scăderea producției de histamină (mediată de imunoglobulina E din bazofile) și scăderea eliberării de IgE.

Efectul antipiretic. Această acțiune se exercită prin interferarea eliberării de *interleukina-1* (identică cu pirogenul endogen).

Activitatea imunosupresivă[5]. Se exercită, de asemenea, prin influențarea kineticii leucocitare și limfocitopeniei concomitente (mai ales a celulelor *T*, pe cînd celulele *B* rămîn neafectate).

Imunitatea celulară este cea mai afectată, după cum rezultă din deprimarea răspunsului limfocitar la mitogene (concavalin A, fitohemaglutinină) și suprimarea reacțiilor de hipersensibilizare întîrziată (intradermoreacții negative), după 10—14 zile de corticoterapie. Răspunsul proliferativ al limfocitelor la antigene self și non-self este, de asemenea, inhibat de corticosteroizi.

În ceea ce privește *imunitatea umorală*, se constată numai o scădere

Scanned with OKEN Scanner

moderată de IgG, mai ales în cazul unor regimuri scurte de administrare de corticosteroizi. Prin scheme prelungite (3 săptămîni și peste) și cu doze mari (50 mg/24 ore), efectul de scădere a anticorpilor este mai puternic.

Efectul inhibitor pe mediatorii solubili ai imunității a fost amintit mai înainte.

În clinică, efectul imunosupresiv este folosit, în afară de indicațiile cunoscute din operațiile de transplant, pentru atenuarea producției excesive de anticorpi în reacțiile postserice (boala serului, șocul anafilactic), ca și în bolile cu mecanism autoimun (anemii hemolitice, rectocolita ulceroasă, hepatita cronică autoimună, scleroza multiplă, miastenia gravis, bolile reumatice, forme severe de hepatită virală acută tip B).

Este dificil, uneori chiar imposibil, de a separa efectele imunosupresoare de cele antiinflamatoare[3].

Acțiunea antitoxică. Efectul corticosteroizilor asupra fenomenelor toxice produse prin *endotoxine* și *exotoxine,* rămîne un subiect controversat. *Corticosteroizii nu au nici o acțiune directă asupra acestor toxine.* O reducere a efectului toxic al lipopolizaharidelor se obține, experimental, numai cînd corticosteroizii sînt administrați înainte, o dată sau imediat după introducerea toxinelor în organism. Cînd corticosteroizii sînt administrați la cîteva ore după introducerea factorului toxic, efectul terapeutic se pierde[6]. Efectul favorabil al corticosteroizilor în stările de toxemie ar consta din *creșterea rezistenței tisulare la toxine* (integritatea peretelui capilar), prin stabilizarea membranelor lisosomale și celulare, prin inhibiția agregării granulocitelor indusă de complement, prin ameliorarea travaliului cardiac (creșterea contractilității cordului și a debitului cardiac pe minut), precum și prin ameliorarea unor tulburări metabolice[7].

Alte acțiuni. Corticosteroizii mai au și acțiune de supleare a *insuficienței corticosuprarenale,* survenită în unele boli infecțioase (forme severe de gripă, febră tifoidă, bruceloză) sau la persoane cu o stare preexistentă de hipofuncție corticosuprarenală (terapie de substituție)[1].

Acțiunea de redresare a unor tulburări umorale se exercită, de ex., prin normalizarea proteinogramei și a VSH, reținerea de sodiu în organism (în cazuri de deperdiție de sodiu), ameliorarea hipercalcemiei, reducerea edemului cerebral în tumori.

FORME DE CORTICOSTEROIZI DE UZ SISTEMIC

Pentru buna utilizare a glucocorticosteroizilor de uz sistemic, trebuie cunoscuți compușii folosiți în practică (vezi tabelul XXXIII), cu principalele lor calități, importante pentru uzul terapeutic.

a) *Durata de acțiune* constituie un prim criteriu de apreciere, ținînd seama că aceasta diferă după fiecare compus, fiind evaluată după timpul de înjumătățire în plasmă (exprimat în minute).

Cortizonul, hidrocortizonul și *prednisonul* au o durată scurtă de acțiune.

Prednisolonul și *metilprednisolonul* au o durată mijlocie de acțiune.

Triamcinolonul, dexametazona și *betametazona* au o durată lungă de acțiune.

b) *Retenția de sodiu.* Dintre produsele în uz, cel cu retenția cea mai mare este *hidrocortizonul,* urmat de cortizon, în timp ce *prednisonul* și *prednisolonul* se însoțesc de o retenție mai redusă; *metilprednisolonul, triamcinolonul, dexametazona* au retenția de sodiu practic nulă.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Echivalența* (ca potență), pentru fiecare compus, exprimată în miligrame (vezi tabelul XXXIII).

INDICAȚIILE GLUCOCORTICOSTEROIZILOR IN BOLILE INFECȚIOASE

Glucocorticosteroizii reprezintă o medicație utilă în terapia unor boli infecțioase. Indicațiile pot fi uneori de mare utilitate (majore), alteori selective, pentru anumite forme clinice. În unele stări infecțioase indicațiile sînt controversate (vezi tabelul XXXIV). Indicațiile, în detaliu, apar la fiecare boală infecțioasă.

Utilizarea corticosteroizilor este justificată pentru o serie de *efecte favorabile* asupra procesului infecțios, care pot fi sintetizate astfel:

— *Efectul antiinflamator* al corticoizilor poate corecta reacțiile inflamatorii excesive, cu edem intens și exsudat, care pot fi nocive pentru organism. Exemple: crupul viral, orhita urliană, mononucleoza infecțioasă cu edem și febră mare, edemul malign (cărbunos), trichineloza cu edem pronunțat, meningite virale cu albuminorahie mare (peste 100 mg%).

— *Efectul imunosupresiv* poate fi util în combaterea unor fenomene autoimune, care sînt la baza unor boli cu mecanism autoimun. Exemple: encefalite, mielite și poliradiculonevrite postinfecțioase și postvaccinale, boli poststreptococice (reumatism acut, glomerulonefrită acută), anemii hemolitice. Efectul imunosupresiv este util și în terapia unor boli caracterizate prin complexe imune (vasculite) sau prin producția excesivă de anticorpi (hiperproducție a limfocitelor B), cum ar fi procesul patogenic din hepatita virală severă și cea fulminantă.

— *Efectul antialergic* al corticosteroizilor este deosebit de prețios în corectarea unor manifestări de sensibilizare, care apar în cursul unor boli infecțioase. Exemple: artrita și purpura meningococică (complicații alergice ale meningitei meningococice), manifestările hiperergice din trichineloză. O indicație majoră a acestei acțiuni antialergice o constituie reacțiile după ser eterolog (șocul anafilactic, boala serului severă).

— *Efectul antitoxic* al corticosteroizilor se constată în formele hipertoxice ale unor boli bacteriene (febră tifoidă, scarlatină, septicemii) și, probabil, în șocul septic. Această acțiune se manifestă clinic prin scăderea rapidă a febrei (efect antipiretic), dezintoxicare, revenirea apetitului, îmbunătățirea stării generale și uneori chiar o stare de euforie.

— *Efectul de supleere a insuficienței suprarenale* din unele boli infecțioase.

Ținînd seama de aceste efecte favorabile, *indicațiile* posibile ale glucocorticosteroizilor în terapia bolilor infecțioase pot fi împărțite în 3 categorii (tabelul XXXIV): *majore* (acceptate de majoritatea autorilor, unele avînd un caracter de urgență), *selective* (după forme clinice) și *controversate*.

Indicațiile selective constituie un domeniu de experiență clinică, prin aplicarea corticosteroizilor în anumite forme clinice, în care intervin cu un efect terapeutic adjuvant, prețios, atenuînd unele manifestări inflamatorii excesive, chiar dacă în unele din bolile virale nu există o medicație antivirală concomitentă (pneumonii virale, gripă cu edem pulmonar, encefalite și meningite virale, mononucleoza infecțioasă). În bolile bacteriene, corticoterapia intervine ca o medicație utilă în sprijinul medicației antimicrobiene (tuberculoză miliară, antrax sever). Recent, s-au comunicat rezultate favorabile obținute cu metilprednisolon, ca adjuvant în terapia pneumoniei cu

Scanned with OKEN Scanner

Pneumocystis carinii, tratată cu cotrimoxazol[10].

TABELUL XXXIV

Indicațiile corticosteroizilor în infecții

Indicații majore:

Encefalite, mielite și poliradiculonevrite postinfecțioase și postvaccinale
Boli poststreptococice (reumatism articular acut, glomerulonefrită acută)
Laringită acută obstructivă (crup viral)
Febra tifoidă cu encefalită și toxemie
Șoc anafilactic. Boala serului severă
Reacții tip Herxheimer
Manifestări hematologice autoimune în infecții (anemii hemolitice, agranulocitoză)
Vasculite (purpură postinfecțioasă)

Indicații selective (după forme clinice):

Encefalite virale
Meningite virale (cu albuminorahie mare)
Mononucleoza infecțioasă (edem și febră mare)
Antrax (edem malign)
Bruceloza (forme severe)
Trichineloza (edem și febră mare)
Gripa toxică (cu edem pulmonar)
Pneumonia virală severă (cu insuficiență respiratorie)
Hepatita virală acută (forme severe și colestatice)
Tuberculoză (forma miliară, meningita tuberculoasă)
Orhita urliană

Indicații controversate:

Șocul septic
Septicemii hipertoxice
Hepatita virală acută cu potențial de agravare spre comă
Hepatita cronică activă cu virus B

Dintre *indicațiile controversate*, șocul septic și septicemiile hipertoxice (fulminante) au ocazionat cele mai aprinse discuții cu privire la eficacitatea corticosteroizilor, ca medicație adjuvantă. Unii au obținut rezultate încurajatoare[11] (mortalitate de 10% în grupul tratat cu corticosteroizi, față de 38% în grupul netratat), cu doze mari de metilprednisolon succinat de sodiu (30 mg/kilocorp, intravenos). Alți autori nu au obținut rezultate convingătoare cu metilprednisolon (30 mg/kilocorp) sau cu dexametazonă (3 mg/kilocorp). După Sprung[12], corticoterapia pe cale intravenoasă poate fi totuși utilă în unele forme de șoc septic. O condiție importantă pentru a se obține un rezultat favorabil constă în aplicarea corticosteroizilor în stadiul cel mai precoce al șocului, idealul fiind de a fi administrați o dată cu pătrunderea toxinelor în sînge (așa cum se obține în șocul septic experimental pe animale). Cu toate aceste rezerve, și ținînd seama de unele efecte favorabile citate anterior, mulți autori continuă să folosească corticosteroizii în șocul septic.

Hepatita acută virală constituie, de asemenea, un subiect controversat, în ceea ce privește utilitatea corticoterapiei. Evident, nimic nu poate fi de așteptat în forma de comă hepatică, cu necroză hepatică extinsă, în care șansa de recuperare minimă rezidă numai în posibilitatea, excepțională, de regenerare hepatică naturală. Alte rezultate se pot obține însă printr-o aplicare precoce a corticoterapiei, în studiile inițiale de agravare a hepatitei virale. Experiența noastră, pe numeroase cazuri, a arătat că printr-o depistare precoce, clinică și prin laborator (în care testele de coagulare dețin un rol orientativ important), a formelor severe, cu potențial de precomă, și administrare de hidrocortizon hemisuccinat sau metilprednisolon, în doze mari și repetate, pe cale intravenoasă, se obțin rezultate favorabile și în majoritatea cazurilor, chiar prevenirea comei[14].

Hepatita cronică activă cu virus B reprezintă un alt domeniu de argumente pro și contra, privind corticoterapia (vezi cap. 75)[15].

RESTRICȚII, PRECAUȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

Terapia cu corticosteroizi se însoțește de numeroase *reacții adverse* (tabelul XXXV), ceea ce restrînge

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXV

Reacţii adverse determinate de terapia cu glucocorticosteroizi

Tegument	Atrofieri subcutane (striuri, echimoze). Acnee. Întîrzierea cicatrizării. Subţierea părului.
Sistemul osteo-muscular	Osteoporoză (risc de fracturi spontane). Necroza septică a osului. Miopatie (atrofii musculare).
Sistemul endocrin	Supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Întîrzierea creşterii. Amenoree. Hirsutism.
Sistemul nervos central	Tulburări psihice sau agravarea celor preexistente. „Pseudo-tumor cerebri". Insomnie. Euforie.
Aparatul cardiovascular	Hipertensiune arterială.
Aparatul digestiv	Ulcer peptic. Perforaţii gastrice sau intestinale. Pancreatită.
Tulburări de metabolism:	
— glucidic	Hiperglicemie. Activează diabetul latent şi agravează pe cel patent. Evidenţiază predispoziţia genetică la diabet.
— protidic	Catabolism crescut al proteinelor. Balanţă negativă de azot. Creşterea ureei în sînge.
— lipidic	Hiperlipidemie. Alterarea distribuţiei grăsoase (facies cushingoid sau facies de „lună plină")
	Infiltraţie grăsoasă în ficat
— hidromineral	Retenţie de sodiu şi apă
	Eliminarea crescută de potasiu (hipopotasemie) şi de calciu (osteoporoză)
Tulburări oculare	Creşterea presiunii intraoculare (glaucom) Cataractă
Reacţii de sensibilizare	Urticarie. Manifestări anafilactice
Scăderea apărării antiinfecţioase (efect „proinfecţios")	Imunosupresie (imunitatea celulară şi cea umorală) Anergie (IDR negative) Afectarea kineticii leucocitare Creşte riscul de infecţii; „maschează" infecţii evolutive

utilizarea lor numai în cazuri bine motivate (balanţa beneficiu/risc).

În *terapia bolilor infecţioase*, indicaţiile sînt şi mai restrictive, dat fiind efectul proinfecţios al corticosteroizilor, rezultat din imunosupresia pe care o determină (prin afectarea imunităţii celulare şi umorale), diminuarea kineticii leucocitare şi a chemotaxisului, inhibarea mediatorilor umorali ai imunităţii. În acest mod, se favorizează: multiplicarea şi diseminarea germenilor în organism, apariţia recăderilor unor boli, reactivarea infecţiilor latente (salmoneloze sistemice, tuberculoză, boli parazitare) şi dezvoltarea de suprainfecţii cu bacterii şi fungi. Un alt efect de temut al corticoterapiei este acela de a masca evoluţia clinică a unui proces infecţios, adesea supurativ (abcese, mastoidită), care evoluează

Scanned with OKEN Scanner

lent și torpid, de obicei letal (dacă nu se iau măsuri din timp).

Corticosteroizii împiedică și constituirea barierei antiinfecțioase locale, prin inhibarea formării de fibroblaști și întîrzierea cicatrizării.

Numai ținînd seama de aceste riscuri, corticosteroizii pot fi folosiți în terapia unor infecții, ținînd seama și de anumite reguli de administrare *(vide infra).*

Contraindicații:

— Boli virale veziculoase (varicelă, vaccină, herpes simplex, mai ales cornean). În herpes zoster, pot fi utilizați, concomitent cu acyclovir (antiviral activ pe virusul varicelozosterian), pentru efectul lor favorabil în atenuarea algiilor zosteriene de durată.

— Micoze.

— Boli parazitare (amibiază, malarie, toxoplasmoză, helmintiaze).

REGULI DE ADMINISTRARE A CORTICOSTEROIZILOR ÎN INFECȚII

— Corticosteroizii nu constituie o medicație de rutină în bolile infecțioase, ci una *de excepție.*

— Prescrierea trebuie făcută pe baza unor *indicații bine specificate:* indispensabile, selective sau la limită (vezi tabelul XXXIV).

— În fiecare caz, se va aprecia *balanța beneficiu/risc,* prin cîntărirea efectelor favorabile în comparație cu riscurile corticoterapiei, identificîndu-se factorii de risc existenți, care pot favoriza dezvoltarea de *reacții adverse* (diabet, hipertensiune arterială etc.).

— În *bolile bacteriene,* aplicarea de corticosteroizi este condiționată de prescrierea concomitentă de antibiotice, la care germenii respectivi sînt sensibili. În *bolile virale,* se va recurge, unde este cazul, la antivirale (acyclovir, amantadină, ribavirină, adenin-arabinozidă) sau la imunoglobuline.

— Administrarea de *ACTH,* în loc de corticosteroizi, nu este recomandată în bolile infecțioase, ținînd seama de epuizarea corticosuprarenalei în majoritatea bolilor infecțioase[2]. Pe de altă parte, acest produs stimulează secreția și a altor hormoni (androgeni și mineralocorticoizi).

— *Durata corticoterapiei* în bolile infecțioase este în general *scurtă,* de cîteva zile, durată în care efectul proinfecțios nu este de temut. După 14—21 de zile de corticoterapie, mai ales cu doze mari și zilnice, riscul de infecție din cauza efectului imunosupresiv crește, favorizînd dezvoltarea de infecții virale (virus citomegalic, herpetic), bacteriene (listerioză, tuberculoză, salmoneloze sistemice), micoze și parazitare (amibiază, strongiloidoză).

— Pentru evitarea sau atenuarea reacțiilor adverse, *durata curei cu corticosteroizi va fi cea mai scurtă posibilă,* necesară pentru efectul terapeutic.

— Se va tatona și alege *doza minimă activă.*

— *Încheierea tratamentului,* mai ales a celui prelungit, se face printr-o scădere treptată a dozei zilnice prin tehnica „înțărcării".

MODALITĂȚI DE ADMINISTRARE

O modalitate importantă de administrare a corticoterapiei este cea de a „mima" *ritmul natural al secreției de cortizol,* prin administrarea corticosteroizilor *într-o singură doză,* dimineața *între orele 8—10,* odată cu nivelul maxim de cortizol și a lăsa apoi timpul necesar ca acțiunea corticoizilor administrați să scadă în a doua parte a zilei, ceea ce conduce la secreția de ACTH și, consecutiv, la stimularea fiziologică a suprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru administrări prelungite sau cronice de corticoizi se recomandă *regimul alternant* (cu 1 zi pauză), regim folosit mai ales pentru afecțiuni cronice (hepatită cronică, rectocolită ulceroasă, astm etc.).

Din gama de corticosteroizi de uz sistemic, trebuie ales cel mai adecvat scopului urmărit.

Calea orală. În general, pentru acțiuni de durată scurtă, compusul cel mai de ales este *prednisonul,* care are activitate de durată scurtă, este ușor de controlat, activ și ieftin. Faptul că în organism prednisonul trebuie transformat în forma lui activă (metabolitul lui prednisolon), conversiune care se face ușor în ficat, nu constituie (cu rare excepții) un impediment în practică. Prin acțiunea de scurtă durată, *prednisonul* este cel mai adecvat pentru a se practica regimul alternant și a se evita supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal.

Cortizonul și *hidrocortizonul,* deși au durată scurtă de acțiune, se folosesc mai puțin, deoarece rețin mai mult sodiu[4].

Dexametazona, triamcinolonul, compuși cu durată de acțiune lungă, deși comozi ca administrare, posedă serioase inconveniente: nu permit un regim alternant, au o acțiune inhibantă puternică pe axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal, precum și reacții adverse frecvente (miopatie etc.).

Calea intravenoasă. Pe această cale, se folosește *hidrocortizon hemisuccinat* și *metilprednisolon.* Este indicată în cazuri severe și urgente sau în imposibilitatea utilizării căii orale. Calea intravenoasă rămîne o cale de excepție (este și costisitoare), numai pentru *stări de șoc* (septic, alergic) și *alte urgențe.*

Conduita practică *(pentru bolile infecțioase acute).* Cînd există o *necesitate urgentă* de terapie cu corticosteroizi, se începe cu *prednison,* în doză maximă (1 mg/kilocorp/zi), divizată în 2—3 prize; se continuă pînă se obține remisiunea simptomelor (cîteva zile), după care se scade doza zilnică (cu 5—10 mg pe zi) și apoi se trece la o singură doză pe zi dimineața; în caz de prelungire a tratamentului, se trece la regimul alternant.

Regimul alternant este indicat în tratamente de lungă durată, avînd avantajul de a permite refacerea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal. În general, depresia acestui ax începe asimptomatic, după ce s-a administrat 30 mg de prednison/24 de ore, mai mult de 7 zile. O atenție deosebită, trebuie acordată pacienților cu corticoterapie cronică, în caz de intervenție chirurgicală urgentă, deoarece acestora trebuie să li se administreze hidrocortizon hemisuccinat la intervale de 4—6 ore, înainte și după operație.

În regimul alternant, dacă doza minimă activă este de 15 mg/zi, doza la 2 zile va fi de 40 mg/zi. Acest regim este eficace în colita ulceroasă, dar mai puțin eficace în artrita reumatoidă, uveite, urticarie cronică[3].

După alți autori, *regimul zilnic,* cu doză mică de *prednison* (prednisolon) 5—15 mg, nu inhibă axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal și poate fi folosit ca tratament de durată, mai ales că nu toți pacienții suportă regimul alternant, simțindu-se mai bine cu doze mici zilnice[3, 5]. Regimul zilnic este preferat mai ales de bolnavii cu artrită reumatoidă și, de asemenea, este folosit cu succes și în corticoterapia hepatitei cronice.

O altă modalitate de administrare este în *doză mare,* prin folosirea de *metilprednisolon,* 1 gram *intravenos,* în decurs de 5—30 de minute, odată sau de 3 ori pe zi. Aceste doze mari sînt indicate în cazuri grave de șoc

Scanned with OKEN Scanner

septic, glomerulonefrită rapid progresivă, criză de rejet de transplant[4]. Tratamentul fiind de scurtă durată (3—5 zile), reacțiile adverse sînt reduse (axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal nu este afectat). Tratamentul este însă costisitor.

ÎNCHEIEREA TRATAMENTULUI CU CORTICOSTEROIZI

Preocuparea cea mai importantă în încheierea unei corticoterapii este aceea de a aprecia *gradul de afectare a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal* și a nu abandona pacientul în insuficiență suprarenală acută. Pentru a se evita o astfel de situație, există o tehnică de „înțărcare" *(sevrage)*, care trebuie respectată riguros[13].

În general, pentru curele scurte, pînă la 7 zile, această problemă nu se pune, dar pe măsură ce corticoterapia se prelungește, afectarea axului se accentuează. În afară de durata tratamentului, mai contează:

— corticosteroizii cu durată de acțiune lungă (dexametazona, betametazona) au un efect frenator de 40—50 ori mai mare față de hidrocortizon;

— cu cît efectul antiinflamator este mai puternic, cu atît și efectul deprimant pe suprarenală este mai mare;

— modul de administrare (dacă s-a respectat administrarea matinală și regimul alternant, în tratamente prelungite);

— cu cît se dau doze mai mari zilnic, cu atît efectul frenator este mai puternic. Astfel, un tratament de 3 săptămîni cu 40 mg prednison/zi, pune suprarenala în repaus[13]. În schimb o doză cotidiană de 7,5 mg de prednison nu afectează axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal, acțiune care începe de la doza de 10—15 mg/zi și se accentuează la doza de 20 mg. Durata supresiunii acestui ax poate fi de cîteva luni (după corticoterapii prelungite), recuperarea hipofizei punînd probleme.

În general, manifestările de insuficiență suprarenală apar în caz de *oprire bruscă și totală a corticoterapiei* sau în cursul unui tratament moderat, survenirea unui *episod infecțios* sau a unei *intervenții chirurgicale*, care cresc necesitatea de cortizol.

Tabloul de insuficiență suprarenală poate fi paucisimptomatic (astenie, anorexie, lîncezeală, hipotensiune ortostatică) sau accentuat, cu colaps cardiovascular, tulburări neuropsihice, deshidratare. Diagnosticul se confirmă prin dozarea cortizolemiei bazale, de dimineață, și prin testarea funcției suprarenalei cu ACTH sintetic (Synacten) 250 μg, după care se dozează cortizolul în 60 de minute. După răspunsul la ACTH sintetic, se apreciază conduita de urmat. În caz de urgență (insuficiență acută suprarenală), se injectează rapid ser fiziologic și hemisuccinat de hidrocortizon intravenos (100—200 mg).

Pentru *prevenirea* acestor accidente, scăderea dozelor de corticosteroizi se face progresiv, cu 5 mg pe săptămînă, iar de la doza de 10 mg, scăderea va fi și mai lentă cu 1 mg la 7—15 zile. În perioada de „sevraj", apariția de decompensări ale suprarenalei prin traumatisme operatorii, boli infecțioase și alte situații de stress, se corectează cu hemisuccinat de hidrocortizon sau prin creșterea dozei de prednison.

În tratamentele prelungite, respectarea administrării în doză matinală unică, folosirea regimului alternant sau a dozelor minime active (7,5—15 mg/24 ore) previn decompensarea suprarenalei.

În bolile infecțioase acute, în care corticoterapia este în general de scurtă durată, problema deprimării axu-

Scanned with OKEN Scanner

lui hipotalamo-hipofizo-suprarenal se pune mai rar.

BIBLIOGRAFIE

1. BREEN, G., TALUKDAR, P. — Corticosteroides in the Acute Infections, *Lancet*, 1965, *I*, 158.
2. BUȘILĂ, VL. și colab. — Starea funcțională a corticosuprarenalei în gripa cu virus A 2 Hong-Kong, 1968, *Viața med.*, 1970, *8*, 367.
3. CLAMAN, H. — Anti-inflamatory Effects of Corticosteroids. În: Clinics in Immunology and Alergy, W. B. Saunders, Philadelphia, 1984.
4. FAUCI, A. S. și colab. — Glucocorticosteroid Therapy. În: Cecil-Textbook of Medicine, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985, p. 111.
5. KATZ, P. — Immunosuppresant Therapy. În: Advances in Internal Medicine, G. Stolle (sub red.), Yearbook med. Publ. Chicago, 1984, vol. 28, p. 147.
6. KASS, E. — High Dose Corticosteroids for Septic Shock, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 178.
7. HINSHAW, L. și colab. — Effect of High Dose of Glucocorticosteroid in Systemic Sepsis, *New Engl. J. Med.*, 1987, *317*, 659.
8. KERNBAUM, S., BASTIN, R. — Corticosteroides et fonctions phagocytares des polynucleaires neutrophiles humains, *Nouvelle Presse. méd.*, 1974, *3*, 2 386.
9. LENZ, H. și colab. — Corticotrophin Releasing Factor, *Dtsch. med. Wschr.*, 1987, *112*, 1 588.
10. MacFADDEN, D. și colab. — Corticosteroids as Adjunctive Therapy of Pneumocystis carinii Pneumonia, *Lancet*, 1987, *I*, 1 477.
11. SCHUMER, W. — Controversy in Shock Research: Pro the Role of Steroids in Septic Shock, *Circulation*, 1981, *8*, 667.
12. SPRUNG, CH. și colab. — The Effect of High Dose Corticosteroids in Patients with Septic Shock, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 137.
13. VIGHIER, F., REVEILLE, P. — Le sevrage d'une corticothérapie. Conduite à tenir, *J. Med. Strasbourg*, 1987, *18*, 435.
14. VOICULESCU, M. și colab. — Posibilități de prevenire a comei hepatice în hepatita virală, *Viața med.*, 1984, *31*, 445.
15. VOICULESCU, M., VOICULESCU, M. M. — Tratamentul hepatitei cronice: între controverse și unele speranțe, *Viața med.*, 1988, *6*.
16. WEITZMAN, S., BERGER, S. — Clinical Frial Design in Studies of Corticosteroids, for Bacterial Infection, *Ann. Intern. Med.*, 1974, *81*, 36.

Scanned with OKEN Scanner

11

ȘOCUL SEPTIC

Șocul este un sindrom clinic complex și foarte grav, instalat brusc și caracterizat (indiferent de cauza lui) printr-o *irigare sanguină insuficientă a țesuturilor*, urmată de *hipoxie și suferință celulară*. În această definiție se cuprind elementele esențiale ale șocului: *insuficiența hemodinamică acută*, cu modificări importante în microcirculație, și *suferința celulară consecutivă*.

Cauzele, care determină starea de șoc, sînt variate și de aceea se recunosc mai multe *tipuri* de șoc: *cardiogen* (normovolemic), *hemoragic* (hipovolemic), *traumatic*, *anafilactic*, prin *arsuri* și *șocul septic*. În primele 2 tipuri, factorul esențial și declanșator constă din afectarea cardiovasculară (infarct miocardic, pierdere de sînge ori de apă și electroliți); pe cînd în celelalte tipuri, se adaugă și agresiuni celulare directe, efectul acestora adăugîndu-se la nivel celular, la celelalte elemente comune ale șocului.

Șocul septic se definește ca un sindrom clinic și biologic foarte grav, determinat de *pătrunderea în sînge a unor microorganisme* (de obicei bacterii) și/sau *toxine*, urmată de o stare de *insuficiență hemodinamică* și de o serie de fenomene fiziopatologice complexe, care se succed „în cascadă", conducînd la dezorganizarea proceselor celulare și la o *insuficiență pluriorganică sistemică*. Sfîrșitul letal survine în 40—90% din cazuri[3]. Faza avansată (tardivă, hipodinamică) a șocului septic este asemănătoare (sau corespunde) sindromului de afectări viscerale multiple, legate de o infecție invazivă și descris după 1980 sub denumirea de *Multiple Systemic Organic Failure* (MSOF) de Polk și Shields și alți autori[36].

Denumiri. În ultimul timp, a prevalat denumirea de *șoc septic*, deși aceea de *șoc infecțios* ar fi mai cuprinzătoare, acoperind și stările de șoc care survin în unele infecții virale și rickettsiene, precum și stările de *șoc toxemic*, determinate de exotoxinele unor bacterii grampozitive (sindromul de *șoc toxic*), precum și *șocul hipovolemic* din toxiinfecțiile alimentare severe și holeră. Denumirea de *șoc endotoxinic*, folosită adesea, este rezervată stării de șoc de-

Scanned with OKEN Scanner

clanșat de endotoxinele bacteriilor gramnegative.

ETIOLOGIE

În peste 2/3 din cazuri, *agenții cauzali* ai șocului infecțios sînt *bacilii gramnegativi*[7], iar în rest sînt bacterii grampozitive, spirochete (Borrelia, Leptospira), rickettsii, protozoare, virusuri. Cel mai frecvent implicați sînt membrii familiei *Enterobacteriaceae* (35% din totalul cazurilor de șoc infecțios)[15].

În ordinea frecvenței: *Esch. coli;* grupul *Klebsiella*; *Enterobacter* (fost Aerobacter), cu variate specii: *E. aerogenes, E. cloacae, E. liquefaciens, E. hafnia*; *Serratia*; *Proteus* (P. mirabilis 80%, iar restul celelalte specii); *Salmonella*; *Shigella*; *Providencia*. Alți bacili gramnegativi: *Pseudomonas aeruginosa, Mimeae, Alcaligenes, Flavobacterium, Moraxella, Bacteroides.*

Dintre bacteriile grampozitive: *stafilococ, streptococ, Clostridium.*

Circumstanțe de apariție. Șocul infecțios apare în 20—30% din septicemiile cu bacili gramnegativi[23] și în 38% din bacteriemii[7] și numai în 5% din septicemiile cu germeni grampozitivi. Șocul infecțios produs de bacilii gramnegativi, *șocul endotoxinic,* este cel mai grav, cu o mortalitate de 60—80%. Se consideră că omul este cel mai sensibil animal la endotoxinele bacteriene[47].

Situațiile în care apare șocul sînt variate și se întîlnesc frecvent *în spitale* (3/4 din cazuri), mai ales în secțiile de urologie[37], de obstetrică-ginecologie, dar și în cele medicale (poarta de intrare este aparatul genitourinar în 70% din cazuri)[23]. Dintre acestea, următoarele sînt mai frecvente:

— *Cateterisme uretrale* laborioase („febra de cateterism" de altă dată), *masaje prostatice, endoscopii, intervenții pe căi urinare,* la bolnavii cu infecții urinare. Șocul apare la interval de 12—20 de ore.

— *Travaliul laborios,* la parturiente cu infecții urinare sau *intervenții chirurgicale* pentru procese septice genitale (avort septic, fibrom infectat).

— În 20% din cazuri, poarta de intrare este *tractul digestiv,* mai ales căile biliare, frecvent postoperator.

— *Arsuri infectate* (cel mai frecvent cu piocianic) și alte *infecții cutanate.*

— *Cateterisme intravenoase* („septicemia de cateter" după cateterisme intravenoase prelungite, care devin septice).

— Perfuzii intravenoase cu *soluții contaminate* cu germeni sau *transfuzii cu sînge contaminat.*

— *Febra tifoidă, bruceloza* etc., după un *tratament intens cu antibiotice,* început cu o doză mare „de atac".

— *Forme supraacute* ale unor *boli infecțioase* „de tip endotoxinic" (toxiinfecții alimentare provocate de salmonele, dizenterie bacteriană[42], febră tifoidă, meningococemie etc.), precum și *forme maligne* ale unor *boli cu toxemie intensă* (scarlatină hipertoxică, septicemii stafilococice severe etc.).

Factori predispozanți. Se apreciază că 70% din infecțiile cu bacili gramnegativi apar *în spital*[15]; din această cauză, *șocul endotoxinic* apare mai frecvent la pacienții spitalizați cu diferite boli cronice și cu rezistență antiinfecțioasă scăzută.

Apariția șocului septic este favorizată de orice *condiții,* care *scad rezistența antiinfecțioasă* (mecanisme imunologice deficitare, incapacitatea S.R.E. de a reține și distruge bacteriile), cum sînt: vîrsta înaintată (majoritatea cazurilor de șoc endotoxinic apar la bătrîni), bolile cronice (diabet, ciroză hepatică, neoplasme), per-

Scanned with OKEN Scanner

soane iradiate sau tratate mult timp cu corticosteroizi, citostatice (medicații imunosupresive).

Se consideră că *șocul hemoragic* poate fi agravat prin resorbția endotoxinelor din flora intestinală, care nu mai pot fi blocate de celulele S.R.E., ceea ce ar explica, după unii, ireversibilitatea în șocul hemoragic[12].

PATOGENIE

Mecanismul de producere a șocului septic este mai complex decît al celorlalte forme de șoc, ținînd seama că, la consecințele insuficienței hemodinamice acute, se adaugă și acțiunea directă a toxinelor microbiene (endotoxine sau exotoxine) asupra celulelor, agravînd tabloul suferințelor celulare.

Ca și în celelalte forme de șoc, elementele fundamentale constă din *decompensarea acută a patului vascular*, prin reducerea bruscă a volumului circulant și creșterea rezistenței periferice, cu tulburări importante în microcirculație și instalarea „în lanț" de tulburări metabolice grave, care progresează pînă la insuficiență hemostazică. Anormalitatea de bază în șoc constă în *irigarea sanguină inadecvată a țesuturilor*, iar prognosticul depinde de gradul de reducere a fluxului sanguin și de satisfacerea necesității în oxigen a țesuturilor. *O scădere în debitul cardiac sub 2 litri de oxigen pe m² constituie o indicație de șoc sever.*

Ceea ce decide în starea hemodinamică din șocul infecțios este *debitul cardiac:* cu cît acesta este mai scăzut cu atît este mai posibil ca *lactacidemia* să crească progresiv, fiind urmată de efecte secundare complexe, care se succed, se influențează reciproc și se însumează, întreținînd și agravînd șocul pînă la stadiul de ireversibilitate și moarte.

Mecanismul fiziopatologic al șocului septic constă dintr-o succesiune de fenomene metabolice complexe, încheiate cu deteriorarea catastrofică a circulației (fig. 26). Astfel, în *șocul endotoxinic* (cea mai frecventă formă a șocului infecțios), pătrunderea în sînge a componentelor lipopolizaharidice din peretele celular al bacteriilor gramnegative declanșează activarea a numeroși factori (pirogene endogene, citokine[9], ACTH, endorfine), precum și a unor sisteme (coagularea, fibrinoliza și complementul), fenomene care decurg în modul următor:

În *faza precoce* (denumită hiperdinamică), endotoxinele acționează asupra polinuclearelor, trombocitelor și sistemului reticuloendotelial, determinînd apariția de pirogene endogene și interleukina 1, cu producere de febră și frison.

În același timp, stressul provocat de componentele microbiene crește secreția de *ACTH* și *endorfine* (substanțe de tip opiaceu, de producție encefalică), cu efect hipotensiv, de creștere a permeabilității vasculare, atenuarea durerii și alterare psihică[35].

Concomitent, este activat și *sistemul de coagulare* (factorul XII-Hageman)[19], cu agregarea trombocitelor și succesiv activarea sistemului kininic, cu producerea de *bradikinină,* un puternic vasodilatator și alte peptide vasoactive. Activarea *sistemului complement* (pe calea alternă) determină producerea de *histamină* și alte substanțe, ca *serotonina,* și activarea polinuclearelor cu efecte multiple (produse de acid arachidonic, derivați O_2, enzime lizozomale) și prostaglandine[10, 35].

Efectele acestor mediatori chimici („efectori umorali") asupra microcirculației sînt rapide și se exercită asupra presiunii capilare, asupra tonusului vascular (efect neurogen și

Scanned with OKEN Scanner

umoral) și asupra vîscozității sîngelui. Rezultatul constă dintr-o deteriorare a microcirculației, cu stagnarea sîngelui în patul capilar al viscerelor abdominale și plămîn (dilatație vas-

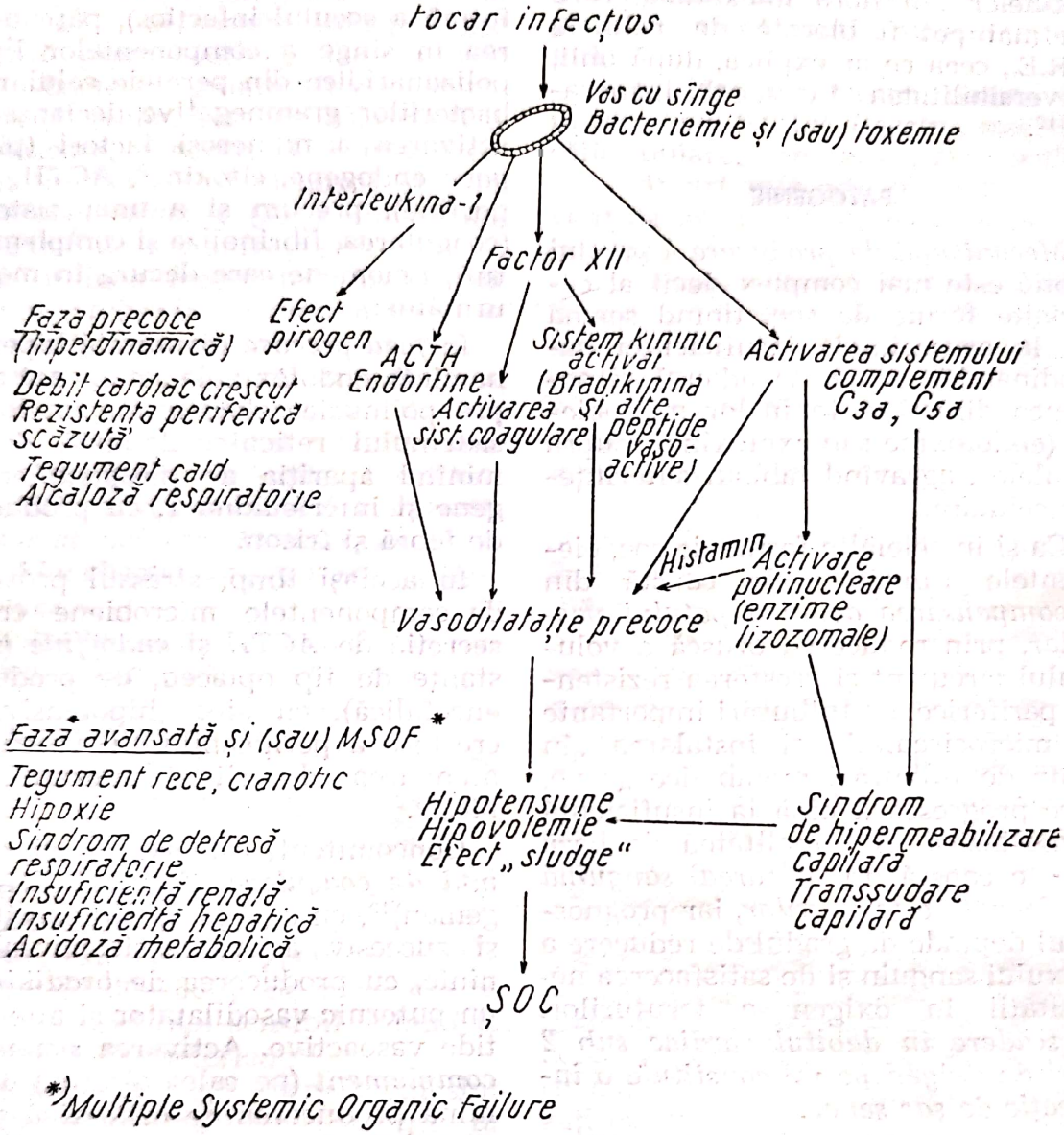


Fig. 26 — Mecanismul șocului septic
(cu modificări, după J. Sheagren și alți autori).

culară splanhnică și pulmonară). Prin această stagnare masivă, se sustrage o parte din sîngele circulant, rezultînd o *reducere a volumului circulant și a debitului cardiac* (rezultat din frecvența și volumul de ejecție sistolică). Astfel, șocul infecțios (deși normovolemic pe cantitate totală) se caracterizează printr-o *hipovolemie funcțională*, rezultată din diferența dintre dimensiunile patului vascular (mărit prin dilatația unei părți a sectorului vascular) și volumul circulant (care tinde să scadă), ceea ce conduce la o irigare insuficientă a țesuturilor, la hipoxie și la suferință celulară. Față de această perturbație hemodinamică (stocaj sanguin, lipsă de sînge în microcir-

culația organelor), se declanșează o hiperactivitate a sistemului adrenalosimpatic, manifestată printr-o *vasoconstricție periferică* (secreție de catecolamine). Prin această reacție compensatoare hemodinamică, *se asigură temporar o irigare mai bună a organelor vitale* (inimă, sistem nervos central), însă rezistența periferică crescută are consecințe nocive: scade fluxul venos către inimă (evidențiat prin scăderea presiunii venoase centrale), ceea ce angajează scăderea debitului cardiac și, ca rezultat, accentuarea unor perturbații succesive (hipoxie tisulară, modificări metabolice, leziuni celulare). Deși capilarele și vasele mici apar ca cele mai sensibile organe în situația de șoc, trebuie să se țină seama, în șocul septic, și de *acțiunea directă a endotoxinelor asupra sistemului nervos central* (efect neurotoxic), *asupra S.R.E.* (efect de blocaj) și *asupra celorlalte celule*[22].

Creșterea permeabilității capilare constituie un alt aspect al șocului endotoxinic, dovedită în șocul experimental pentru capilarele pulmonare[16], avînd ca rezultat formarea de *edem pulmonar, hemoragii* și *microembolii*. Leziunile pulmonare și insuficiența pulmonară sînt frecvent prezente în șoc, insuficiența pulmonară fiind o cauză majoră de deces, la cei care reușesc să supraviețuiască 24 de ore după șoc[15].

Leziunile capilare generalizate favorizează, prin hipermeabilizarea lor, reducerea volumului sanguin circulant.

La progresiunea stării de șoc și trecerea în stadiul de decompensare, intervin o serie de factori, între care fenomenul de *coagulare diseminată intravasculară*[3, 14]. Acest fenomen, început din faza inițială a șocului prin tendința la aglomerare a eritrocitelor (efectul „*sludge*"), se accentuează prin apariția de *microtrombusuri* vasculare, care agravează hipoxia tisulară deja creată prin acțiunea substanțelor vasoactive.

Hipoxia celulară constituie etapa consecutivă, care succede rapid.

Consecințele irigării insuficiente a țesuturilor și, implicit, ale lipsei de oxigen constau din *constituirea suferinței celulare*, exprimată printr-un *metabolism local viciat*, în condiții anaerobe. Deosebit de perturbat este metabolismul glucidelor, rezultînd o *glicoliză anaerobă*, cu producerea în *cantități mari de acid lactic, acid piruvic și alți acizi*, ceea ce duce la *acidoză metabolică*. Concomitent, nu se mai reconstituie compușii fosforați bazați pe energie (ATP), iar acidoza creată duce la alterații mitocondriale și la ruperea membranei lizozomilor, care pun în libertate, în ser, enzime litice (hidrolaze, fosfataze acide). Consecința finală a acestor tulburări metabolice este suferința și moartea celulelor.

Astfel, deși în șoc modificările hemodinamice sînt acelea care atrag atenția de la început, *tulburările metabolice prezintă o deosebită importanță pentru urmărirea progresiunii și corectărilor în stadiile succesive ale șocului*, de la stadiul inițial compensat pînă la stadiile ulterioare de decompensare și apoi de ireversibilitate.

Șocul este, astfel, *ca mecanism și tratament, nu numai o problemă de hemodinamică, cît mai ales de tulburări metabolice și celulare* („o boală moleculară"). Tulburările metabolismului celular afectează celulele cele mai sensibile la lipsa de oxigen (nervoase, miocardice, hepatice, renale). *Insuficiența renală acută* constituie un tablou curent și important în șocul infecțios cu azotemie progresivă spre șocul letal.

Trecerea în *stadiul final* și *ireversibil* al șocului este favorizată și de incapacitatea ficatului, anoxic, și a S.R.E. de a neutraliza substanțele toxice din intestin și de a stăvili inva-

Scanned with OKEN Scanner

zia bacteriană a circulației portale cu coliformi și anaerobi proveniți din intestin. Un *ficat ischemic,* sau cu o insuficiență hepatică anterioară, va lăsa să treacă cu ușurință endotoxinele din intestin în circulația generală.

În *stadiul ireversibil* al șocului, fenomenul de coagulare intravasculară se însoțește de o activare a fibrinolizei, cu apariția de hemoragii ale mucoaselor (digestive) și ale tegumentului și cu necroze organice.

Acest stadiu al șocului septic corespunde cu *sindromul de suferință organică multiplă (Multiple Systemic Organic Failure*=MSOF), descris în ultimii ani, și care constă din: sindromul de detresă respiratorie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică, sîngerări digestive, suferințe cerebrale, insuficiență cardiacă. Mortalitatea este de 40—90%, iar cînd sînt afectate 4 organe, ajunge la 100%[36].

Șocul septic produs de bacterii grampozitive *(și exotoxinele acestora).* Prezintă unele deosebiri față de șocul endotoxinic[18]. În acest șoc, nu apare vasoconstricția periferică, debitul cardiac rămîne deseori normal, ca și *pH*-ul, iar oliguria este mai puțin accentuată. Hipotensiunea este provocată de *vasodilatația periferică* („șoc cald"), iar corectarea acesteia este mai ușor posibilă, prin administrarea de lichide, precum și prin vasoconstrictoare periferice, a căror utilizare în aceste cazuri apare astfel oportună. Aceste aspecte sînt confirmate de Dragomirescu și colab.[10] și de Motin și colab.[24], după care bolnavii cu șoc prin bacterii grampozitive prezintă un *profil hemodinamic inversat,* față de cei cu șoc prin bacterii gramnegative[24].

Nu toți autorii găsesc că poate fi diferențiat un „profil" diferențiat de șoc infecțios prin bacterii grampozitive de cel prin bacterii gramnegative.

Alte aspecte ale șocului infecțios. Caracterul *normovolemic,* inițial, al șocului infecțios, se schimbă ulterior devenind *hipovolemic,* prin alterarea capilarelor și „fuga" plasmei din vase. În unele boli, cu pierderi mari de lichide pe cale digestivă (dizenterie, toxiinfecție alimentară, holeră) sau cu hemoragii (febră tifoidă), șocul infecțios se însoțește de la început de *hipovolemie,* care se agravează treptat.

Șocul infecțios se poate complica cu elemente de *șoc cardiogen,* în cazurile cu insuficiență cardiacă prin miocardită toxică. În șocul infecțios produs de unii anaerobi toxigeni (Cl. welchii), se poate asocia o *hemoliză intensă,* care agravează hipoxia și insuficiența renală acută[13].

TABLOU CLINIC
STADII EVOLUTIVE

Șocul infecțios se prezintă clinic în *faze* sau *stadii,* a căror desfășurare este deosebit de rapidă și totodată importantă pentru succesul măsurilor terapeutice (realizabil numai în primele 3—6 ore, după care urmează stadiul leziunilor organice ireversibile)*.

Cea mai simplă stadializare împarte evoluția șocului în 2 faze: *faza precoce* și *faza tardivă.*

Alți autori (M. Abboud)[1] disting 3 stadii ale șocului: *stadiul de șoc compensat, decompensat* și *ireversibil.*

Faza precoce (denumită și *hiperdinamică*) este caracterizată prin

---

* O clasificare stadială mai veche, după Hardaway [14], [20] cuprinde 4 stadii:

I. *Stadiul de șoc reversibil precoce.*

II. *Stadiul de șoc reversibil tardiv* (scăderea tensiunii arteriale, vasodilatație, stagnare și depozitare sanguină viscerală — *pooling*).

III. *Stadiul de șoc reversibil refractar,* cu tensiune arterială aleatorie, apariția de „sludge" (agregarea hematiilor) și de coagulare intravasculară diseminată.

IV. *Stadiul de șoc ireversibil,* cu acidoză și alterări celulare ireversibile.

Scanned with OKEN Scanner

manifestări infecțioase: debut brusc cu frison, hipertermie (40° și peste), grețuri și vărsături. Faciesul bolnavului este ușor congestionat, tegumentul cald și uscat pulsul accelerat dar bine bătut, tensiunea arterială ușor scăzută. Debitul urinar normal sau ușor scăzut. Uneori tahipnee, exprimînd o stare de hiperventilație față de acidoza incipientă. Bolnavul este lucid, dar anxios, neliniștit.

Unii încep starea de șoc cu un colaps circulator brusc, iar febra și frisonul pot lipsi.

Diagnosticat în această fază și tratat corect, prognosticul este bun.

În faza *avansată*, hipotensiunea arterială se accentuează, pulsul devine slab și foarte accelerat, cu venele superficiale colabate, iar tegumentul devine palid și rece; extremitățile sînt reci și umede (debitul cardiac scăzut, hipovolemie). Se instalează oliguria. Respirația este frecventă (alcaloză metabolică). Starea psihică se alterează (confuzie, dezorientare). Tratamentul în acest stadiu poate avea succes.

În *continuare* (sau netratat), hipotensiunea este mult scăzută, *colaps*, pulsul foarte rapid și filiform și se instalează *anuria*. Apare acidoza metabolică, iar tahipneea este maximă. Bolnavul este obnubilat, *comatos*. Tegumentul este cianotic, marmorat și umed. Apar *necroze cutanate* (ectyma gangrenosum), precedate de pustule ulcerate, sugerînd o etiologie cu Pseudomonas aeruginosa, Proteus sau o septicemie meningococică. În acest stadiu de *soc ireversibil*, tulburările metabolice sînt maxime (acidoză metabolică decompensată), bolnavul este în hipoxie și hipotermie, cu manifestări hemoragice pe tegument și digestive (ulcerații gastroduodenale). În acest stadiu, tratamentul este de regulă inoperant.

Evoluția șocului septic netratat durează de la cîteva ore pînă la 1—2 zile, terminîndu-se letal în 60—80% din cazuri. Șocul produs de *Esch. coli* dă mortalitatea cea mai mică (45%), în timp ce șocul prin *Ps. aeruginosa, Proteus* și *Aerobacter* dau mortalitatea cea mai mare (70—80%)[4, 7]. În șocul prelungit, se accentuează starea de insuficiență renală (anurie, azotemie progresivă, acidoză metabolică, hiperpotasemie, catabolism protidic). Moartea tardivă se datorește insuficienței renale acute (necroză renală, produsă de ischemie prelungită) și insuficienței pulmonare (tabloul sindromului de insuficiență pluriorganică sistemică = =MSOF[36].

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv. *Trebuie să fie cît mai precoce pentru succesul terapeutic.* Elementele de diagnostic sînt *clinice* și *paraclinice* (determinări hemodinamice ale gazelor în sînge și biochimice), dar elementul princeps este recunoașterea (sau suspiciunea) clinică. Examenele de laborator ajută la depistarea stadiului incipient, la recunoașterea formei de șoc hiperdinamic (cu tensiune arterială normală) și la precizarea stadiului șocului.

Șocul infecțios se suspectează *clinic*, după următoarele semne:

— *Hipertermie*, apărută brusc (cu sau fără frison), la un bolnav cu factori favorizanți și focare de infecție (infecție urinară, colecistită, endocardită), în special după intervenții pe focare septice sau organe septice (fibrom uterin infectat, colecistită).

— *Starea pulsului:* puls slab, filiform accelerat (peste 100/minut).

— *Hipotensiune arterială*, cu tendință la accentuare (în ortostatism sub 30 mm Hg).

— *Tegument*, la început *cald* și *umed*, apoi *rece* și *umed*, uneori cu manifestări hemoragice; vene periferice colabate.

Scanned with OKEN Scanner

— *Respirații* adînci și frecvente.
— *Extremități reci* (recolorare lentă după compresia unghiei).
— *Oligurie* (sub 20 ml/oră) sau *anurie* (controlată prin cateter vezical).

De observat că hipotensiunea arterială poate fi un element tardiv, față de deficiența irigației sanguine tisulare și adesea *tensiunea arterială singură poate fi un indicator neinstructiv asupra severității și evoluției șocului.*

Investigațiile de laborator, care se fac imediat, înainte de tratament sau simultan cu aplicarea acestuia, sînt următoarele:

a) *hemodinamice* (presiune venoasă centrală);

b) *hematologice* (hematocrit, hemoglobină, leucogramă);

c) *de coagulare* (timp de coagulare, număr de trombocite, fibrinogen, timp de protrombină);

d) *determinarea gazelor în sîngele arterial* (O_2, CO_2, saturația HbO_2);

e) *constante sanguine venoase* (p*H*, uree, glicemie, sodiu, potasiu, clor, acid lactic, acid piruvic);

f) *constante urinare* (uree, glucoză, acetonă, sodiu, potasiu, clor);

g) *examene bacteriologice* (2—3 hemoculturi, uroculturi, culturi din diverse focare și metastaze purulente);

h) *alte investigații* (grupa sanguină, radiografie pulmonară, electrocardiogramă, măsurarea diurezei orare prin sondă vezicală permanentă, cîntărirea bolnavului).

Diagnostic diferențial. O condiție pentru diagnostic este și *absența altor cauze responsabile de alte forme de șoc* (hemoragic, traumatic, cardiogen), deși uneori acestea se pot asocia și intrica (hemoragii intestinale și hemoliză intensă în unele septicemii și boli infecțioase, pierderi de lichide și electroliți prin diaree etc.).

Șocul septic trebuie diferențiat și de *alte entități morbide grave*, ca:
— *pericardita purulentă;*
— *pneumonia cu hipoxie severă;*
— *infarctul cardiac cu febră;*
— *insuficiența suprarenală acută;*
— *pancreatita severă.*

PROGNOSTIC

Elemente de agravare. În general, prognosticul este agravat în funcție de următorii factori favorizanți:
— *vîrsta* (bătrînii și copii mici sînt cei mai vulnerabili);
— *boli cronice* (diabet, hepatită cronică, ciroză, leucoze, neoplasme);
— *stări de imunodeprimare* (congenitale, iatrogene);
— *avort septic;*
— *bacteriemie cu bacili gramnegativi* (șoc endotoxinic), cele mai severe fiind cu *Pseudomonas* și *Klebsiella*;
— *abundența infecției* (perfuzii cu sînge contaminat sau cu soluții contaminate);

Elemente de prognostic grav imediat:
— *diagnostic tardiv* (stadiul al III-lea și al IV-lea);
— prezența de *C.I.D.* (coagulare intravasculară diseminată);
— *lactacidemie mare;*
— *leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie.*

Elemente de prognostic favorabil:
— *ameliorarea clinică* (revenirea senzoriului, scăderea și dispariția cianozei, reîncălzirea tegumentului și a extremităților, creșterea debitului urinar la peste 50 ml/oră, puls bine palpabil, creșterea tensiunii arteriale);
— *ameliorări paraclinice* (normalizarea presiunii venoase centrale, scăderea lactacidemiei, redresarea trombocitopeniei etc.). De observat că pH-ul nu este un indiciu adecvat pentru prognostic (mulți bolnavi au decedat cu pH-ul în limite normale)[8].

Scanned with OKEN Scanner

Principii. *Urgența tratamentului este extremă!* Acesta trebuie început de la primele semne de șoc.

Tratamentul se bazează în primul rînd pe *măsuri patogenice*, terapia etiologică avînd o eficiență limitată. Deși în șocul infecțios *primum movens* este invazia bacteriană a sîngelui, valoarea tratamentului antibacterian este depășită de importanța și de urgența tratamentului patogenic.

Ca prioritate nu trebuie să se uite că soluția cea mai bună este *„avortarea" șocului*, printr-un tratament antimicrobian de eradicare a infecției prexistente și profilaxia factorilor etiologici și favorizanți.

În ceea ce privește *ordinea măsurilor profilactice*, acestea trebuie să fie aplicate aproape simultan *(intervenție polivalentă!), pe primul plan* situîndu-se:

— *refacerea masei circulante* (corectarea hipovolemiei, umplerea patului vascular);

— *asigurarea nevoii de oxigen* (corectarea hipoxiei);

— *corectarea acidozei;*

— *medicația vasoactivă* (în funcție de caz);

— *corticoterapia* intensivă;

— *antibioticoterapia* adecvată (bactericidă);

— *reechilibrarea hidroelectrolitică;*

— *ameliorarea metabolismului energetic* (corectarea deficitului energetic);

— prevenirea și tratamentul *tulburărilor de coagulare.*

Alte măsuri, care urmează după nevoie și caz: diuretice, cardiotonice, antitermice, anabolizante, alimentație parenterală.

Medicațiile se administrează *numai pe cale intravenoasă.*

Plasarea în spital. Bolnavii cu șoc infecțios se tratează cel mai bine în *secția de terapie intensivă*, unde există totul pregătit ca dotare, instrumentar și personal experimentat. Camera va avea o temperatură călduță, avînd în vedere sensibilitatea șocatului la frig.

Bolnavii vor fi *monitorizați*, prin înregistrări permanente sau regulat periodice (orar) sau zilnice ale mai multor funcții și explorări:

— *sondă vezicală permanentă*, pentru urmărirea diurezei orare;

— *înregistrarea pulsului, a tensiunii arteriale și a presiunii venoase centrale, controlul venelor jugulare, ECG;*

— *curba termică;*

— determinări de *electroliți* și de *gaze* în sînge;

— determinarea *hematocritului;*

— teste pentru determinarea *C.I.D.*

Examinarea și recoltările necesare se fac cu cea mai mare rapiditate, uneori chiar concomitent cu primele măsuri de reanimare. Examenele care nu sînt strict indispensabile se vor amina, mai ales dacă necesită deplasarea. Căutarea în primul moment al unui diagnostic perfect poate duce la pierderi de timp de o valoare esențială pentru terapeutică. Pe parcurs, după declanșarea terapiei de urgență, se fac toate recoltările pentru executarea examenelor de laborator, necesare la precizarea tulburărilor hemodinamice, umorale și a diagnosticului bacteriologic.

Măsuri terapeutice. *Refacerea masei circulante* (corectarea hipovolemiei) este considerată ca primă măsură de aplicat, pentru a reduce un debit cardiac eficace.

Umplerea patului vascular cu lichide, care rămîn în lumenul vascular, pentru refacerea volumului circulant și chiar mărirea acestuia, trebuie să fie *rapidă* și *progresivă*[7] (1—3 litri în primele 2—3 ore; uneori, chiar masivă, de cîțiva litri), sub controlul strict al presiunii venoase centrale (!) sau, în lipsă, a urmăririi turgescenței venelor jugulare.

Scanned with OKEN Scanner

Refacerea volemiei se face prin administrarea rapidă, în *perfuzii intravenoase*, de: *soluții macromoleculare (Dextran-40,* pînă la 1 500 ml, sau *Marisang)* și *soluții de cristaloide:* soluție salină izotonică, soluție Ringer sau soluție glucozată 5% (în ritm de 20 ml/minut). Proporția optimă între soluțiile de cristaloizi și cele de coloizi este de 2 : 1. După Dragomirescu[10], formula optimă constă din: 50% din necesar soluție Ringer, 25% albumină 5% (sau plasmă), 25% soluție macromoleculară *(Dextran-40).*

Controlul administrării de lichide în șoc se face, practic, măsurînd *presiunea venoasă centrală*[49], care se obține cu ajutorul unui cateter introdus într-o venă periferică pînă în apropierea venei cave. În mod normal, această presiune este de 6—10 cm apă. Presiunea venoasă centrală nu reflectă volumul vascular, ci indică numai relația dintre întoarcerea venoasă spre inimă și posibilitățile funcționale ale acesteia (și în mod special ale inimii drepte) de a ejecta mai departe volumul primit[43]. În general, o scădere a acestei presiuni arată o întoarcere venoasă redusă și indică administrarea de fluide, în timp ce o creștere peste 10—15 cm apă indică precauție și presupune o suprasolicitare a debitului cardiac, necesitînd tonicardiace. Uneori, însă, o presiune venoasă de peste 11 cm apă poate fi mare, mai ales la bolnavii vîrstnici cu rezervă cardiacă limitată[43]. Presiunea venoasă centrală trebuie interpretată cu prudență și în legătură cu debitul urinar orar, cu hematocritul și cu ritmul cardiac[47]. Supravegherea presiunii venoase centrale nu elimină pericolul edemului acut pulmonar, întrucît nu explorează decît posibilitatea inimii drepte[29].

Sîngele izogrup este preferat de unii autori[28,29], în timp ce alții administrează sînge numai dacă hemoglobina a scăzut sub 9 g%. Un hematocrit ridicat (peste 45%) se însoțește de o vîscozitate crescută a sîngelui și, de aceea, în această situație, sînt indicate numai dextranul de greutate moleculară mică 40 000 *(Dextran-40),* plasmă sau soluția de albumină umană.

Soluția lactată Ringer, soluțiile fiziologice de ClNa sau de *glucoză 5%* au o acțiune fugace în umplerea patului vascular, fiind indicate mai ales în șocul infecțios, complicat cu pierderi mari hidroelectrolitice, prin diaree și vărsături (toxiinfecții, holeră). În aceste cazuri, în funcție de ionogramă se adaugă soluțiile cu electroliții necesari (Cl, Na, K).

Asigurarea nevoii de oxigen a țesuturilor. Aceasta constituie o măsură fundamentală și de prioritate[43]. În acest scop, se apreciază *gradul de insuficiență respiratorie,* prin determinarea pH-ului, a presiunii arteriale în CO_2 și a saturației în HbO_2. Un pH sub 7,35 și CO_2 sub 46 mm Hg înseamnă acidoză respiratorie, iar *O_2 arterial sub 70 mm Hg arată hipoxemie.* Insuficiența respiratorie, se tratează, în primul rînd, printr-o așezare corectă a bolnavului în pat, degajarea căilor respiratorii și menținerea permeabilității acestora în vederea unei cît mai bune ventilări. În acest scop, se recurge la aspirația secrețiilor și la administrarea de oxigen pe sondă nazală (aproximativ 6 litri/min.), iar la nevoie, intubație endotraheală sau traheostomie, cu respirație asistată. Dacă insuficiența respiratorie nu se poate corecta prin ventilație mecanică, se ridică concentrația de oxigen la 40% în aerul respirat[43]. Oxigenoterapia este necesară pentru combaterea anoxiei tisulare, care generează glicoliza anaerobă și acidoza consecutivă, cu grave suferințe celulare. Încercările de a influența evoluția șocului experimental a celui hemoragic și a celui bacteriemic, prin oxigen hiperbaric au dat unele rezultate (reducerea mortalității de la

Scanned with OKEN Scanner

70 la 20%), dar numai în şocul hemoragic, în timp ce alte experienţe au arătat că efectele favorabile sînt contrabalansate de intoxicaţia cu oxigen[6]. Rezultatele clinice nu au fost însă evidente, mai ales în şocul septic, unde se adaugă la hipoxie şi efectul nociv direct al toxinei asupra metabolismului celular[28].

Presiunea arterială în oxigen (PO_2) trebuie menţinută la peste 70 mm Hg; se va evita dezvoltarea sindromului de „plămîn de şoc"[15].

Corectarea acidozei metabolice (p*H arterial sub 7,35), care urmează după alcaloza iniţială respiratorie.* Se face cu soluţie de *bicarbonat de sodiu* (soluţie de 1,4 sau 3 sau 8,4 g%) sau cu *THAM* [tris-(hidroximetil)-aminometan]. Bolnavii prinşi în acidoză la aplicarea primelor măsuri au puţine şanse de a supravieţui[15].

Tratamentul antimicrobian cu antibiotice. Acesta poate contribui la scăderea mortalităţii şocului bacterian. Ele se aplică imediat după recoltările prin examene bacteriologice, fără a se aştepta rezultatele acestora sau antibiogramele. Se recurge, preferenţial, la *antibiotice cu acţiune pe bacilii gramnegativi,* alegîndu-se o asociere de antibiotice, care să acopere un spectru antimicrobian cît mai larg.

Se recurge de obicei la una din asocierile: *gentamicină+carbenicilină* sau *ticarcilină; gentamicină+cefalosporină;* un *aminoglicozid+oxacilină; gentamicină+lincomicină; gentamicină+metronidazol;* un *aminoglicozid+cloramfenicol;* un *aminoglicozid +cefoxitină.* În caz de şoc prin meningococemie, se administrează *penicilină G,* 2 milioane U., intravenos, la 2 ore, la adult.

De preferinţă, se folosesc antibiotice de uz *intravenos.*

Se ţine seama întotdeauna de capacitatea funcţională a rinichiului.

În funcţie de germenul izolat şi de antibiogramă, asocierile de antibiotice se modifică ulterior.

Medicamente cardiovasculare. *Tonicardiace* se folosesc în caz de insuficienţă miocardică.

Medicamentele vasoactive (simpaticocinetice)[40], cu acţiune pe receptorii alfa, beta-1 şi beta-2, pentru susţinerea tonusului vascular, se introduc imediat după umplerea patului vascular. Alegerea şi ritmul administrării se face în funcţie de rezistenţa vasculară şi de debitul cardiac (presiunea venoasă, puls, ECG). Se acordă preferinţă substanţelor beta-stimulatoare: *dopamină* şi *dobutamina* (cu acţiune pe receptorii beta-1 şi beta-2), avînd acţiune inotrop-pozitivă şi acţiune vasodilatatoare pe rinichi şi pe patul vascular mezenteric; în doze mari, au şi o acţiune vasoconstrictivă, de creştere a tonusului vascular. Doza de dopamină este de 200—500 µg/kilocorp/minut[26,31].

Izoprenalina (Isoproterenol, Isuprel)[2], în perfuzie intravenoasă, în soluţie de glucoză 5%, în doză de 1—4 micrograme pe minut (controlul pulsului: să nu depăşească 100/minut), reduce rezistenţa periferică şi măreşte debitul cardiac (efect vasodilatator şi inotrop pozitiv). Efectul vasodilatator este însă slab pentru rinichi şi patul vascular intestinal. De aceea, se obţine prea puţin avantaj terapeutic din acţiunea vasodilatatoare a izoprenalinei. Izoprenalina se utilizează cu precauţie, putînd produce accidente, mai ales la vîrstnici, prin tulburări de hiperexcitabilitate miocardică, tahicardie, tulburări de ritm (extrasistole, fibrilaţie ventriculară) şi hipotensiune bruscă (se opreşte administrarea!). Izoprenalina este contraindicată în insuficienţa coronariană; în timpul administrării, se controlează continuu tensiunea arterială, ECG şi presiunea venoasă centrală. Se administrează numai după ce umplerea patului vascular a fost asigurată.

Scanned with OKEN Scanner

Nu este indicată în șocul hipovolemic și hemoragic și nici în cazul unui debit cardiac mărit.

Fenoxibenzamina (Dibenzyline), cu acțiune alfa-blocatoare, reduce rezistența periferică vasculară și presiunea venoasă centrală, crescînd modest debitul cardiac. Doza este de 0,2—2 mg/kilocorp. Complexul ergotoxinic (Hydergina), în doză de 0,3—0,9 mg/oră poate fi utilizat în același scop.

Grupa substanțelor alfa-stimulatoare (noradrenalina, efedrina, metaraminol) au un efect vasopresor, crescînd vasoconstricția periferică și pe patul splanhnic și agravînd astfel ischemia viscerală, cu potențarea șocului. Pentru acest motiv, aceste amine vasopresoare *sînt contraindicate în șocul endotoxinic*, și, mai ales, *în stadiul înaintat al acestuia, cu tegument rece și umed.*

Aceste substanțe vasopresoare, cu efect inotrop pozitiv, pot fi folosite numai în stadiul precoce al șocului cu tegument uscat și cald și îndeosebi în șocul toxemic, datorat bacteriilor grampozitive (septicemie stafilococică, scarlatină hipertoxică). Doza este de 2—8 micrograme/minut (noradrenalină), 10—25 mg (efedrină) și 0,5—5 mg (metaraminol).

Corticosteroizii. Deși indicațiile acestora în șocul septic sînt mult controversate, tendința generală este de a le recunoaște un efect favorabil (vezi și cap. 10), cu condiția de a fi aplicați în *doze foarte mari* și pe o *durată scurtă* (1—2 zile). Astfel, doza de hidrocortizon-hemisuccinat este de 2—6 g/24 de ore, iar de metil-prednisolon este de 30 mg/kilocorp/24 ore. Se începe cu 1 g de hidrocortizon hemisuccinat în *bolus* (în 10—15 minute) și se repetă aceeași doză la 4—6 ore. Metil-prednisolonul se administrează în doză de 30 mg/kilocorp, în 15 minute, apoi 5 mg/kilocorp/oră, timp de 9 ore; alții repetă doza inițială, încă odată, în primele 24 de ore[17].

Dată fiind durata scurtă a aplicării (1—2 zile), nu există riscuri de suprainfecție (prin deprimarea imunității și a fagocitozei, care survin după cure mai prelungite). Acțiunea favorabilă a dozelor mari de corticosteroizi se atribuie următoarelor efecte[11,25,34,44]: stabilizarea membranelor lizozomale și celulare, inhibiția agregării granulocitelor indusă de complement, ameliorarea performanței cardiace, ameliorarea tulburărilor metabolice, acțiune antitoxică prin stimularea sistemului reticuloendotelial, inhibarea eliberării de beta-endorfină[30].

Rezultate favorabile au comunicat Schumer [32,33], Desmonts[11], Sprung[34] și alți autori. Sprung și colab. consideră că tratamentul cu corticosteroizi poate fi util, dacă este aplicat precoce si în special pentru unele subgrupe de pacienți. Schumer a obținut o regresie a mortalității la 11,6%, la cei cu corticoterapie, față de 38,4%, la lotul martor. În schimb, două studii clinice controlate, efectuate recent de R. Bone și colab.[3] și L. Hinshaw și colab.[17] nu au arătat o diferență între loturile tratate cu corticosteroizi și cele fără, ca evoluție și mortalitate.

Alte medicamente. *Heparina* nu crește considerabil șansele de supraviețuire la bolnavii cu șoc infecțios; majoritatea autorilor nu recomandă heparinoterapia în șocul septic și în septicemii[10,35]. Profilaxia coagulării intravasculare diseminate se urmărește cu soluții macromoleculare (dextrani) și acid acetilsalicilic (aspirină).

Speranțe se așteaptă prin utilizarea unor substanțe care cresc rezistența imunologică. Astfel s-a preparat un *ser imun antiendotoxinic*, obținut prin vaccinarea oamenilor sănătoși cu o mutantă „y.s. de Esch. coli[20,48]. Acest ser, obținut de la voluntari imunizați, rămîne de verificat în practică. Obținerea unei *imunoglobuline*,

Scanned with OKEN Scanner

cu conținut mare în IgM (Pentaglobin), reprezintă o altă speranță.

Folosirea de *naloxone*, un antagonist al opiaceelor, care ar inhiba efectul beta-endorfinelor, produse în șoc, nu a dat rezultate concludente, rămînînd de verificat în continuare[27,30].

Insuficiența renală are drept cauză hipovolemia și hipotensiunea. Dacă oliguria persistă, după refacerea volemiei se recurge la diureza osmotică cu *manitol*, soluție 25%, un flacon de 250 ml intravenos în 1 oră. Dacă după 25 g de manitol administrat în 30 de minute, în soluție de glucoză, nu se produce diureză, este semnificativ pentru leziune renală și restricția de lichide se impune. În acest caz, nu se mai încearcă cu un nou flacon de manitol. Dacă, dimpotrivă, diureza crește (se dublează în 1 oră sau depășește 40—50 ml/oră), se poate continua cu al doilea flacon de manitol, soluție 25% ml sau 10% în 500 ml; doza maximă de manitol pe 24 de ore este de 100 g.

Furosemidul, administrat în doze mari pe cale intravenoasă (40—400 mg×2—3 ori/24 de ore) poate declanșa diureza (dacă nu sînt leziuni renale înaintate).

În cazul persistenței insuficienței renale acute, și fără a se aștepta mult, se recurge la *hemodializă* sau *dializă peritoneală* (bine tolerate în primele 2—3 zile de I.R.A.).

Corectarea hidroelectrolitică și *nutritivă* se efectuează prin soluții adecvate, injectabile: *soluție Ringer, soluție de glucoză, plasmă, soluții nutritive* (aminoacizi).

Tratamentul chirurgical. Se urmărește *suprimarea focarului septic* (metrită post abortum, colecții purulente diverse) prin incizie, drenaj și exereză, la nevoie.

Criterii de apreciere a răspunsului terapeutic: controlul pulsului și al tensiunii arteriale (din oră în oră), presiunea venoasă centrală, examenul venelor jugulare, urmărirea diurezei orale, ECG, controlul extremităților (reci sau calde), controlul insuficienței respiratorii, controlul consantelor sanguine și urinare.

PROFILAXIE

Depistarea precoce și *tratarea focarelor infecțioase și septicemiilor cu antibiotice* constituie măsuri profilactice adecvate.

Se vor evita manoperele brutale pe focare septice (care provoacă bacteriemii), mai ales la vîrstnici și la tarați. În caz de intervenții chirurgicale la astfel de persoane, acestea vor fi protejate cu antibiotice și corticosteroizi. Atenție deosebită se vor da explorărilor urologice (cauze frecvente de bacteriemii cu șoc septic) și intervențiilor chirurgicale pe focare septice (angiocolită, focar prostatic, fibrom uterin infectat).

BIBLIOGRAFIE

1. ABBOUD, M. — Shock. În: Cecils Textbook of Medicine (p. 211), ed. a 17-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.
2. AFFOLTER H. și colab. — Zur Schockterapie mit Isoprenalin, *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, *65*, 85.
3. BONE R. și colab. — A controlled Clinical Trial of High Dose Methyl-prednisolone in the Treatment of Septic Shock, *New Engl. J. Med.*, 1987, *317*, 653.
4. BAUE, A. — The Treatment of Septic Shock, *Surgery*, 1969, *65*, 85.
5. BERDJIS, C., VICK, J. — Endotoxin and Traumatic Shock, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, *204*, 191.
6. BLAIR, E. și colab. — Hyperbaric Oxygenation in Experimental Shock, *Amer. J. Surg.*, 1965, *110*, 348.
7. BLAIR, E. și colab. — Gram-negative Bacteremic Shock, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *207*, 333.
8. BLAIR, E. — Acid-base Balance in Bacteremic Shock, *Arch. intern. Med.*, 1971, *127*, 731.

Scanned with OKEN Scanner

9. CLARA, F. — Le rôle des lymphokines dans le choc septique, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1987, *45*, 1 984.
10. DRAGOMIRESCU, M. și colab. — Șocul infecțios, Ed. Acad. R. S. România, Buc., 1977.
11. DESMONTS, J. M., PACIDALO, J. — Utilisation des corticoides à doses massives dans le choc, *Nouvelle Presse Med.*, 1972, *1*, 2 671.
12. FINE, J. — Septic shock, *J. Amer. Ass.*, 1964, *188*, 427.
13. GUÉDON, J. și colab. — Les insufisances rénales post abortum et post partum, *Rev. Prat. (Paris)*, 1969, *19*, 1 689.
14. HARDAWAY, T. și colab. — Intensive Study and Treatment of Shock in Man, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, *199*, 779.
15. HASSEN, A. — Gram-negative Bacteremic Shock, *Med. Clinics. North. Amer.*, 1973, *57*, 1 403.
16. HARRISON, L. și colab. — Effects of Endotoxin on Pulmonary Cappillary Permeability, *Surg. Gynec. Obstet.*, 1969, *129*, 723.
17. HINSHAW, L. și colab. — Effect of High-Dose of Glucocorticoids on Mortality in Patients with Clinical Signs of Systemic Sepsis, *New. Engl. J. Med.*, 1987, *317*, 659.
18. HAN NING KWAAN, WEIL, M. H. — Differences in the Mecanism of Shock caused by Bacterial Infections, *Surg. Gynec. Obstet.*, 1969, *128*, 37.
19. KALTER E. și colab. — Activation and Inhibition of Hageman Factor in Uncomplicated Bacteremia or Bacterial Shock, *J. infect. Dis.*, 1985, *151*, 1 019.
20. LACHMAN, E. și colab. — Antilipopolysacharide Immunoterapy in Management of Septic Shock., *Lancet*, 1984, *I*, 981.
21. LISSAI, P. — Șocul în concepția modernă. Concluzii (Sibiu, 16.4.1977), *Viața med.*, 1977, *12*, 568
22. MESROBEANU, I., MESROBEANU, L. — Toxinele germenilor gramnegativi, *Microbiologia (Buc.)*, 1965, *5—6*, 461.
23. McHENRY, M., MARTIN, W. J. — Bacteremic Shock due to Gramnegative Enteric Bacilli, *Proc. Mayo. Clin.*, 1962, *37*, 162.
24. MOTIN, J. și colab. — Etude hemodinamique du chock septique, *Nouvelle Presse Méd.*, 1974, *3*, 1 481.
25. NEIDHARD, A. — Action pharmacologique des corticoides, *Anesth. Analg. Réanim.*, 1969, *26*, 711.
26. PĂUN, L. — Tratamentul infecțiilor acute severe, Ed. medicală, Buc., 1985.
27. PETERS, W. P. și colab. — Pressor Effect of Nalaxone in Septic Shock, *Lancet*, 1981, *1*, 529.
28. POCIDALO, J., LISSAX, J. — Physiopatologie du collapsus au cours du choc endotoxinique, *Rev. Prat (Paris)*, 1960, *10*, 2 673.
29. RAPIN, M. — L'état actuel du traitement du choc infectieux, *Anesth. Analg. Réanim.*, 1969, *26*, 753.
30. REESE, R., DOUGLAS, G. R. — A Practical Approach to Infectious Diseases, ed. a II-a, Little-Brown, Boston, 1986.
31. REGNIER, B. — La dopamine dans le choc infectieux, *Nouvelle Presse Méd.*, 1981, *10*, 1 025.
32. SCHUMER, W. — Controversy in Shock Research: pro the Role of Steroids in Septic Shock. *Circ. Shock*, 1981, *8*, 669.
33. SCHUMER W., SPERLING R. — Shock and its Effect on the Cell, *J. Amer. Med. Ass.*, 1968, *205*, 215.
34. SPRUNG, CH. et al. — The Effects of High-Dose Corticostreoids in Septic Shock, *New. Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 137.
35. SHEAGREN, J. — Shock Syndromes Related to Sepsis. În: Cecil Text-Book of Medecine (p. 1 473), ed. a 17-a, W. B. Saunders, Philadelphia, 1985.
36. SZEGEDI, L. și colab. — Insuficiența pluriorganică sistemică (MSOF), *Viața med.*, 1988, *35*, 107.
37. SJUBIN, H., WEIL, M. — Bacterial Shock A serious Complication in Urological Practice, *J. Amer. med. Ass.*, 1963, *185*, 850.
38. SĂVULESCU, V., LITARCZEK, G., DARUTZI, A. — Șocul bacterian cu germeni gramnegativi. Aspecte fiziopatologice, *Viața med.*, 1975, *8*, 5.
39. SUTEU, I. și colab. — Șocul, Ed. Militară, Buc., 1973.
40. TARAZI, R. — Sympatomimetic Agents in the Treatment of Shock, *Ann. intern. Med.*, 1974, *81*, 364.
41. VOICULESCU, M., VALERIU, ANCA — Șocul infecțios. Patogeneză și tratament, *Viața med.*, 1962, *8*, 411.
42. VOICULESCU, M. și colab. — Infecții severe cu Sh. sonnei, *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1959, 7, 57.
43. WEIL, M., SHUBIN, H. — The „VIP" Approach to the Bedside Management of Shock, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *207*, 337.
44. WILSON, R., FISHER, R. — Hemodynamic Effects of Masive Steroids in

Scanned with OKEN Scanner

12

TRATAMENTUL INFECȚIILOR LA IMUNODEPRIMAȚI

În ultimele decenii, progresele medicinii moderne, precum și acelea pe plan social, au condus la importante schimbări în structura populației, dintre care cea mai importantă este creșterea speranței de viață. Concomitent, s-a produs însă și o creștere a numărului de indivizi cu *deficiențe imunitare* și *receptivitate crescută la infecții*, datorită următorilor factori[8,19]:

— menținerea în viață, prin terapeutica modernă, a circa o jumătate dintre bolnavii cu cancer;

— folosirea unei tehnologii sofisticate de terapie prelungită (dializă, nutriție parenterală, respirație asistată), prin care se prelungește viața unor bolnavi cronici;

— extinderea operațiilor de transplant de organe care necesită o medicație imunosupresivă prelungită;

— menținerea în viață a unor copii cu imunodeficiențe congenitale;

— creșterea necontenită a populației vîrstnice (fig. 4), caracterizată, între altele, printr-o scădere a imunității fiziologice și a unor boli cronice creatoare de imunodeficiențe[3].

S-a delimitat, astfel, noțiunea de *persoane imunodeprimate* sau, în limbajul anglo-saxon, *gazde cu imunitate compromisă* (the immunocompromised host)[7,30]. Lista lungă a stărilor de *imunodeficiență primară* (congenitală)[17,19] și a celor *dobîndite* (secundare), în care se cuprinde și sindromul de imunodeficiență dobîndită (SIDA), este prezentată în tabelele XXXVI și XXXVII.

Consecința cea mai importantă a acestei situații a constat din apariția unei patologii infecțioase particulare, *infecțiile la imunodeprimați*, caracterizată esențial prin [21,26]:

— un profil etiologic particular, cuprinzînd și germeni mai rar întîlniți, cu patogenicitate condiționată (germeni „oportuniști");

— apariția de infecții repetate;

— extrema gravitate a evoluției clinice;

— constituirea unei terapii antiinfecțioase adecvate a persoanelor imunodeprimate.

Scanned with OKEN Scanner

Practic, în orice caz de infecție, trebuie cercetată dacă există și o stare de imunodeficiență, — cel puțin clinic și prin teste sumare de laborator —, precum și stabilirea tipului și gradului de deficit imun[26].

STĂRI DE IMUNODEFICIENȚĂ

Prin *stări de imunodeficiență,* se înțeleg, *largo sensu,* toate stările în care apărarea antiinfecțioasă este afectată în una sau în mai multe din componentele ei. Acestea constă din: *mijloace de apărare nespecifice* (tegument și mucoase, cu calitățile lor protective) și din *sistemul imun,* cuprinzînd: leucocite polinucleare și macrofage (fagocitoza), sistemul complement, limfocitele *B* (imunitatea umorală) și limfocitele *T* (imunitatea celulară).

După *modul de apariție,* stările de imunodeficiență se împart în:

— *imunodeficiențe primare* (cu caracter congenital);

— *imunodeficiențe secundare, dobîndite* în cursul vieții și provocate de variați factori, care afectează sistemul imun.

A. **Imunodeficiențe primare.** Sînt aberații ale funcțiilor imunitare, în cea mai mare parte *determinate genetic* și considerate ca adevărate experimente ale naturii, care au servit elucidării unor importante aspecte ale imunologiei[4].

Lista imunodeficiențelor primare este prezentată în tabelul XXXVI.

Caracteristicile principale ale acestor imunodeficiențe primare sînt:

— se întîlnesc *mai frecvent la copii,* care din cauza acestor stări, nu rezistă la infecții pentru a ajunge la vîrsta adultă;

— sînt mai rare decît imunodeficiențele dobîndite;

— defectele imune afectează fie numai una din componentele imune, fie mai multe (forme mixte).

TABELUL XXXVI

Imunodeficiențe primare (congenitale)[19]

1. **Disfuncții ale neutrofilelor**
   a) *Leucopenie* (defecte de ordin cantitativ)
      — Leucopenie ciclică
      — Neutropenia infantilă cronică
      — Neutropenia benignă (familială)
      — Neutropenia isoimună neonatală
   b) *Defecte chemotactice* (defecte calitative)
      — Sindromul Chediak-Higashi
      — Sindromul leucocitelor leneșe
      — Sindromul Iov (hiperimunoglobulinemie E)
      — Deficiența Tuftsin
   c) *Defecte de bactericidie intracelulară* (defecte calitative)
      — Boala granulomatoasă cronică
      — Deficiența în G_6-P-D
      — Deficiența în mieloperoxidază
2. **Imunodeficiențe ale imunității mediată-celular**
      — Hipoplazia timică (sindromul Di George)
      — Candidoza muco-cutanată cronică (cu sau fără endocrinopatie)
3. **Imunodeficiențe de tip umoral**
      — Hipogammaglobulinemia tip Burton (X-linked)
      — Hipogammaglobulinemia tranzitorie infantilă
      — Hipogammaglobulinemia comună variabilă
      — Imunodeficiența cu hiper-IgM (legată de X)
      — Deficiența selectivă de IgA
      — Deficiența selectivă de IgM
      — Deficiențe selective ale subclaselor IgG
4. **Imunodeficiențe ale sistemului complement**
      — Deficiența în C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}
      — Deficiența în C_2
      — Deficiența în C_3
      — Disfuncția C_5 de tip familial
      — Deficiențe C_5—C_8
5. **Imunodeficiențe combinate** (umorale și celulare)
      — Imunodeficiența combinată severă
      — Sindromul Nezelof (imunodeficiență celulară+sinteza anormală de imunoglobuline)
      — Sindromul Wiskott-Aldrich (imu-

Scanned with OKEN Scanner

nodeficiență cu eczemă+trombocitopenie)
— Imunodeficiența cu timom
— Imunodeficiența combinată cu deficiență în enzime
— Imunodeficiența cu ataxie și teleangectazie
— Limfocitopenia episodică cu limfotoxină (amnezie imunologică)

B. **Imunodeficiențe secundare** *(dobîndite).* Sînt mult mai frecvente și mai importante *la adult,* predispunînd la infecții repetate și grave. Ele constă din *afectarea variatelor componente ale sistemului imun:* imunitatea celulară, *imunitatea umorală,* sau *sistemul fagocitar* (neutropenii sau defecte funcționale ale neutrofilelor). Severitatea este variabilă.

Imunodeficiențele secundare (dobîndite) pot avea *cauze diferite* (tabelul XXXVII).

Imunodeficiența nou-născutului și sugarului este caracterizată prin imaturitatea sistemului imun, în special a imunității celulare, ceea ce determină gravitatea infecțiilor virale la această vîrstă (hepatita virală, neuroviroze, infecția cu HIV). Imunitatea umorală transplacentară provenită de la mamă este reprezentată numai de imunoglobulinele de tip IgG (care persistă primele 4—6 luni de viață), în timp ce IgM și IgA nu trec prin placentă.

Sarcina deprimă imunitatea, în special cea mediat-celulară[13] (scad limfocitele *T,* în special cele helper), iar imunitatea umorală scade, în trimestrul al II-lea și al III-lea. Consecințe: toate bolile infecțioase evoluează grav în sarcină.

La bătrîni, se instalează o imunodeprimare, — caracteristică senescenței[23], cea mai afectată fiind imunitatea celulară, exprimată prin scăderea numărului total de limfocite și în special a celor de tip *T* (scad pînă la jumătate față de tineri). Imunitatea umorală este, de asemenea, afectată: răspunsuri imunitare slabe (IgM scad) și apar mai frecvent autoanticorpi. Apărarea antiinfecțioasă este deficitară, iar „supravegherea imunologică" a organismului este diminuată la bătrîni.

Imunodeficiențele pe fond carențial (malnutriție și prin toxice) se caracterizează prin afectarea funcției fagocitare și a imunității celulare și umorale: scăderea numărului de limfocite *T* și a răspunsului de tip imunocelular, precum și scăderea funcției limfocitelor *B,* cu răspuns slab la imunizări active. Frecvența și gravitatea infecțiilor la malnutriți, alcoolici și drogați, sînt bine cunoscute.

Imunodeficiențe importante apar în cursul unor boli infecțioase: virale, bacteriene și parazitare. Exemplul cel mai convingător este infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), retrovirus cu caracter limfotrop și neurotrop, care afectează grav imunitatea celulară prin infectarea și distrugerea limfocitelor T_4 (raport T_4/T_8 subunitar). Pe fondul de *imunodeprimare,* se dezvoltă numeroase și grave infecții, — inclusiv cu germeni oportuniști.

În *neoplasmele viscerale, hemopatiile maligne* și *bolile limfoproliferative,* sînt afectate, atît aparatul fagocitar, cît și ambele componente, umorală și celulară, ale sistemului imun. Neutrofilele circulante scad, ca și capacitatea lor fagocitară, iar imunitatea orală este afectată prin scăderea sintezei de imunoglobuline. Imunitatea celulară este deficitară în limfomul Hodgkin și în alte limfoame (scad limfocitele *T,* limfocitele citotoxice, răspuns limfocitar deficitar la mitogene). Pacienții sînt expuși la infecții grave (bacteriene, virale, fungice).

Dereglările imunologice din *LED, vasculite, sarcoidoză* predispun, deasemenea, la infecții repetate.

O grupă importantă este reprezentată de *imunodeficiențele iatrogene,*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXVII

Stări de imunodeficiență dobîndite[6]

1. *Imunodeficiențe asociate cu vîrsta sau cu stări fiziologice*
   — Imunodeficiența la sugari
   — Imunodeficiența în senescență
   — Graviditatea
2. *Imunodeficiențe de tip carențial și toxic*
   — Malnutriția protein-calorică
   — Alcoolism cronic („gazdă alcoolică")
   — Intoxicații cronice (droguri)
3. *Pierderi excesive de imunoglobuline*
   — Enteropatii cu pierderi de proteine. Sindrom nefrotic.
4. *Imunodeficiențe prin boli infecțioase și parazitare*
   — Sindromul de imunodeficiență dobîndită prin infecția cu virusul imunodeficienței umane (SIDA)
   — Imunodeficiența prin boli virale (rujeola, hepatita virală, mononucleoza infecțioasă, infecția citomegalică)
   — Imunodeprimare prin boli bacteriene (lepra, tuberculoza, bruceloza, febra tifoidă, febra recurentă)
   — Imunodeprimare prin boli parazitare (malaria, toxoplasmoza, strongiloidoza)
5. *Imunodeficiența asociată cu: neoplasme, hemopatii maligne* (leucemii), *boli limfoproliferative* (Hodgkin, alte limfoame)
6. *Imunodeficiențe în boli cu dereglări imune* (boli autoimune): vasculite, LED, sarcoidoză și alte granulomatoze.
7. *Imunodeficiențe iatrogene*
   — Asplenie (prin splenectomie) și disfuncții splenice
   — Leucopenie cu neutropenie indusă de medicamente
   — Imunodeprimare asociată cu transplantări de organe și tratamente cu imunosupresive (Cyclosporina A etc.)
   — Tratamente cu imunosupresive (corticosteroizi, citostatice)
   — Iradieri terapeutice
   — Imunodeprimare prin unele antibiotice
8. *Imunodeficiențe în cursul unor proteze cardiovasculare, cateterisme prelungite, corpuri străine în organism*
9. *Imunodeficiențe în boli cronice cu insuficiențe metabolice*
   — Diabet
   — Ciroza hepatică
   — Insuficiența renală cronică (uremie)
   — Boli cronice pulmonare cu sechele întinse și insuficiență respiratorie
10. *Imunodeficiențe în arsuri întinse*

induse prin medicamente imunosupresive (corticosteroizi, citostatice, cyclosporina A, azathioprină, globulina antilimfocitară) și prin iradieri terapeutice, precum și neutropeniile sau chiar aplaziile medulare, determinate de unele medicamente.

Protezele cardiovasculare (valve prostetice cardiace) favorizează dezvoltarea unor infecții bacteriene dificil de tratat (endocardite la protezații valvular).

O serie de *boli cronice* se însoțesc de imunodeficiențe, cu predispoziție la infecții repetate și severe: diabetul (defect în fagocitoză și afectarea imunității celulare), ciroza hepatică (funcția fagocitară a SRE scăzută, complementul C_3 scăzut, imunitatea celulară diminuată). Pacienții sînt expuși la bacteriemii, septicemii, peritonite (ascite infectate), infecții cutanate.

ETIOLOGIA INFECȚIILOR LA IMUNODEPRIMAȚI

Deficiențele imunitare menționate în tabelele XXXVI și XXXVII favorizează *infecția cu anumite microorganisme*, alcătuind un *spectru etiologic particular*, și anume:

Bacterii: coci piogeni, enterobacterii, anaerobi, micobacterii, Listeria, Legionella.

— *Virusuri:* herpetic, varicelozosterian, citomegalic, HIV, Epstein-Barr.

— *Fungi:* Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, zigomicete (Mucor, Rhizopus).

Protozoare: Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii.

Se constată și unele relații între tipul de deficiență imunitară și frecvența unor anumiți agenți patogeni (tabelul XXXVIII).

După operațiile de *transplant de organe*, se constată o anumită „cronologie" a dezvoltării infecțiilor (fig. 27).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXVIII

Exemple de defecte imune cu predispoziție la grupele selective de germeni patogeni

Defect imun	*Bacterii*	*Virusuri*	*Fungi*	*Protozoare*
Neutropenie și disfuncții de neutrofile	Staphylococcus aureus Staph. epidermidis H. influenzae Streptococi Esch. coli Pseudomonas aeruginosa Klebsiella Corynebacterii		Candida Aspergillus Mucoraceae Cryptococcus	
Hipogammaglobulinemii	Str. pseumoniae Neisseria meningitidis H. influenzae Enterobacterii	ECHO		Pneumocystis carinii Giardia Babesia Plasmodium
Deficiențe de complement C_1—C_4	Str. pneumoniae Staph. aureus Streptococi Bacili gramnegativi			
C_5—C_8	Neisseria meningitidis N. gonorrhoeae			
Deficiențe ale imunității celulare	Listeria Legionella Nocardia Micobacterii Salmonella spp.	Herpes Varicelozosterian Citomegalic Adenovirusuri	Cryptococcus Candida Histoplasma Coccidioides	Pneumocystis carinii Toxoplasma gondii Strongyloides

Factori favorizanți[14]. Pe lîngă fondul imunodeprimat, în determinarea infecțiilor la acești pacienți, mai intervin:

— Starea de colonizare bacteriană anterioară a mucoaselor și tegumentului, care diferă, în funcție de starea de igienă a bolnavului, precum și de locul unde s-a produs infecția (familie, colectivitate, spital)[16]. Infecțiile contractate în spital sînt mult mai redutabile, dat fiind flora bacteriană selectată și rezistentă la antibiotice din spitale, mai ales în secțiile de reanimare.

— Lipsa de integritate a „barierei anatomice": tegument și mucoase neîngrijite, cu pierderi de substanță, escare, mucoase uscate.

— Pierderea sau insuficiența refle-

xului de tuse la bătrîni sau după anestezie (risc de pneumonii)[22].

— Manoperele de explorare (mai ales cele invazive) și terapeutice (perfuzii, cateterisme, recoltări, puncții, operații).

de bacteriemii, uneori tăcute, surprinse prin efectuarea de hemoculturi chiar în afebrilitate (!), cum este cazul infecțiilor cu salmonele la cirotici, a infecțiilor urinare la diabetici etc.

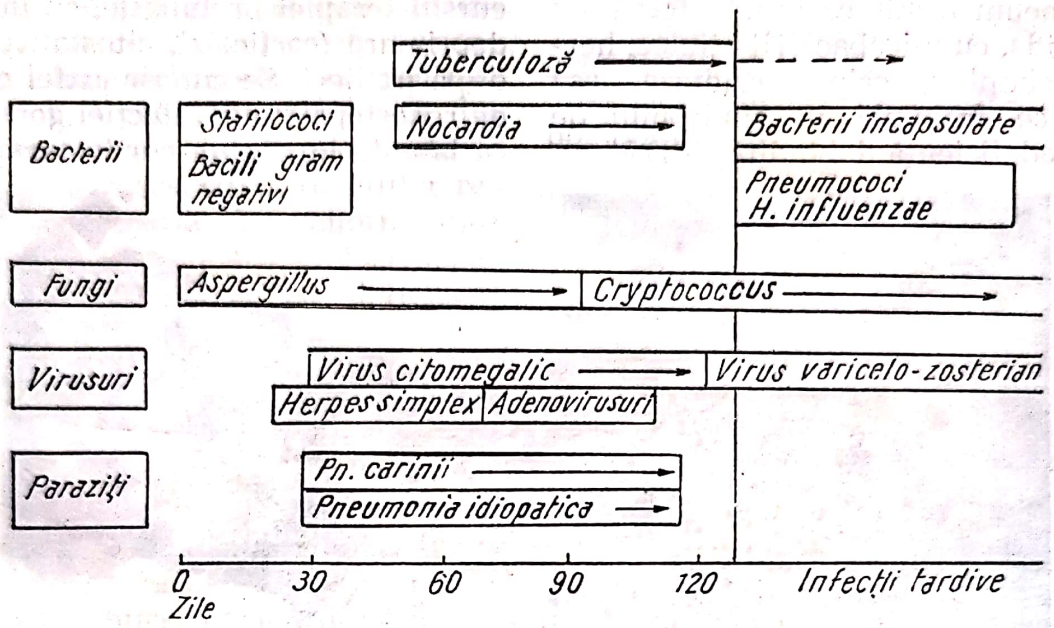


Fig. 27 — Infecții posibile la persoanele supuse transplantării de organe, tratate cu imunosupresive
(după L. Young și M. Bermudez, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1987, *63*, 542).

— Abateri de la tehnica curată, aseptică, în îngrijirea acestor bolnavi, care necesită izolarea în spații foarte curate și, uneori, chiar „camere sterile".

TABLOU CLINIC

Aspectele clinice ale infecțiilor la imunodeprimați prezintă unele *particularități*, de care trebuie ținut seama pentru diagnostic și tratament. Acestea sînt:

— *Gravitatea extremă*, deseori insuficient sesizată clinic, *a evoluției infecției la acești pacienți*. Exemple: gravitatea evoluției rujeolei la copiii mici cu malnutriție protein-calorică, evoluția gravă și cu multiple recăderi a febrei recurente la prizonierii de război, evoluția gravă a erizipelului și a infecțiilor stafilococice la cirotici, diabetici, splenectomizați. Frecvent, aceste infecții se însoțesc

— *Evoluția infecției poate fi uneori mascată*, în sensul că unele simptome clinice uzuale sînt minime sau lipsesc, din cauza reactivității reduse a organismului cu rezistență compromisă. Exemple: meningite bacteriene cu lichid cefalorahidian clar (lipsit de leucocite), dar plin de germeni (în cultură pură) și evoluție fulminantă. Deseori, poate lipsi febra, ca în tuberculoza „rece", descrisă de Griesinger la diabetici, sau formarea de caverne tuberculoase în afebrilitate, la persoane aflate sub corticoterapie prelungită. Adesea, unele infecții grave evoluează chiar în hipotermie, ca în leptospirozele severe, septicemiile grave cu șoc toxicoseptic, ceea ce poate înșela pe un clinician începător.

„Mascarea" și „torpidizarea" unor infecții — prin evoluție prelungită și atipică, constituie aspecte clinice frec-

Scanned with OKEN Scanner

vente la pacienții cu imunitate compromisă.

— *Activarea și trecerea pe primul plan a unor infecții,* provocate de *germeni cu patogenicitate condiționată* (infecții oportuniste): pneumonia cu Pneumocystis carinii, infecții cu Candida, cu micobacterii atipice, herpes simplex, criptosporidioza, așa cum se întîmplă în sindromul de imunodeficiență dobîndită (SIDA).

— *Evoluția prelungită cu recăderi multiple ale unor infecții* constituie un alt aspect clinic frecvent al evoluției infecțiilor pe gazdă cu imunitate compromisă. Exemple: febra tifoidă cu recăderi, endocardita, septicemia, erizipelul.

Infecții recidivante multiple sînt cunoscute în diferite stări de imunodeficiență primară, prin deficiențe ale fagocitozei: sindromul Iov (infecții stafilococice repetate și niveluri mari de IgE), sindromul leucocitelor lenețe, sindromul Chediak-Higashi (infecții piogene repetate și albinism etc.) sau meningita recurențială (prin deficiențe de complement C_5-C_8).

— *Redeșteptarea și activarea unor infecții latente sau cronice* constituie un alt aspect frecvent, care apare în cursul terapiei prelungite, cu imunodeprimare (corticoizi, citostatice) sau după iradieri. Se cunosc astfel cazuri de redeșteptări ale infecției gonococice latente în cursul corticoterapiei[27], reactivări ale tuberculozei, ale infecției herpetice, citomegalice sau zosteriene, a unei infecții listeriene prin apariția de meningită listeriană în cursul unei terapii prelungite[28].

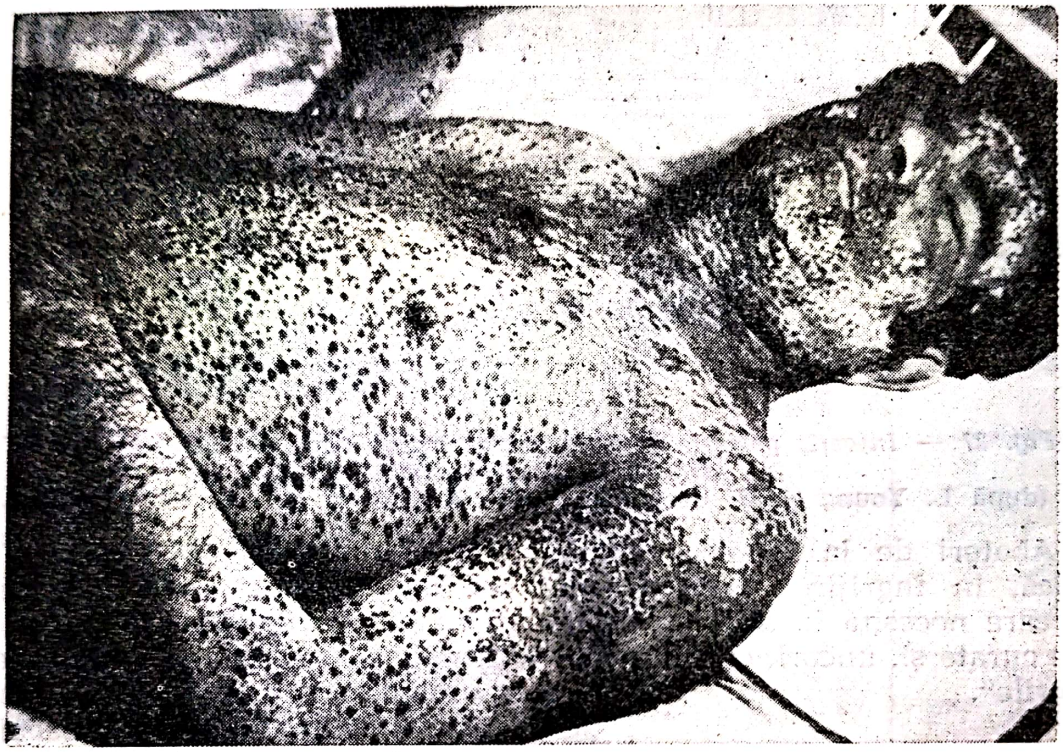


Fig. 28 — Infecție generalizată cu virus varicelozosterian la un pacient cu limfom malign, tratat cu citostatice
(observație din Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina).

De asemenea, parazitozele pot lua o evoluție gravă, în cursul unei corticoterapii intempestive, sau de necesitate, și prelungită. Se cunosc astfel agravări ale strongiloidozei și cazuri letale de amibiază, în care s-a recurs la corticoterapie pentru un fals diagnostic de boală Crohn.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC

Recunoașterea și precizarea unei stări de imunodeprimare revine fiecărui medic, încetînd de a mai fi un privilegiu al imunologilor.

Clinic, se pot preciza prin anamneză și examenul bolnavului eventuale *imunodeficiențe congenitale* (primare). Acestea se manifestă din *prima copilărie*, fiind diagnosticate de pediatri, prin sesizarea infecțiilor repetate și prezența altor anormalități congenitale (cardiopatii, endocrinopatii). De regulă, copii cu deficiențe congenitale severe nu rezistă mult timp la agresiunile infecțioase, decedînd pînă la vîrsta adultă. Deosebit de susceptibili la infecții (virale, bacteriene, cu protozoare) sînt cei cu deficiențe ale imunității celulare. Ei nu vor primi niciodată vaccinuri cu virusuri vii sau BCG, fiind expuși la infecții sistemice. Pacienții cu deficiențe ale imunității umorale (hipogammaglobulinemii sau selective de IgA) dezvoltă infecții severe, bacteriene sau repetate.

La adulți, se întîlnesc mai frecvent imunodeficiențe dobîndite (secundare) specificate în tabelul XXXVII. Stări subiacente, ca: deficiență nutrițională, ciroză, asplenie, neoplasme etc. se descoperă prin examene uzuale. Astfel de stări trebuie suspectate, la toate persoanele din categoriile specificate, la care se constată infecții repetate și răspunsuri terapeutice insuficiente.

Diagnosticul prin teste de laborator se poate face în 2 moduri: folosind *teste de rutină*, accesibile oricărui laborator (care sînt suficiente pentru uzul clinic) și *teste avansate*, accesibile numai laboratoarelor de cercetare (tabelul XXXIX).

Teste de rutină[19]:

— Leucograma (completă, inclusiv numărul și morfologia limfocitelor). Se consideră leucopenie, cînd numărul leucocitelor scade sub 4 000 (normal: 4 000—11 000). Scăderea neutrofilelor sub 1 000/ml constituie un risc mare de infecție, care sub 500/ml poate fi fatal, ca și o limfopenie sub 500/ml. Puncția sternală este necesară uneori.

— Teste cutanate cu diverse antigene (PPD, Candida).

— Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor.

— Determinarea unor titruri în anticorpi specifici.

— Complement (C_3 și CH_{50}).

— Examen radiologic pentru timus (umbra timusului la copii).

Pentru imunodeprimarea de tip celular pledează: anergia tuberculinică, o limfocitopenie sub 1 000/ml și o scădere a limfocitelor *T* și a subpopulației T_4.

TRATAMENT

PRINCIPII ȘI OBIECTIVE

1. Bolnavii cu stări de imunodeprimare *se tratează în condiții de izolare*, în camere individuale, dezinfectate sau chiar sterile, cu respectarea unei stricte tehnici aseptice.

2. Toate măsurile terapeutice sînt de *urgență extremă*.

3. Se procedează la *îndepărtarea* sau *reducerea factorilor de imunodeprimare* (medicamente imunodepresive: corticoizi, citostatice) și se începe o *terapie de corectare* a bolii de bază.

4. Se fixează *tratamentul antimicrobian* inițial (empiric, de primă intenție), care se adaptează ulterior în funcție de datele de laborator și răspunsul clinic.

5. Se începe *terapia de corectare a deficitului imun*, în funcție de tipul de imunodeprimare.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Alegerea antibioticelor se face, *în primul moment*, în funcție de *etiologia presupusă* sau pe baza experienței clinice (antibioticoterapie inițială

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XXXIX

Teste de laborator pentru evaluarea stării de imunodeficiență[7, 19]

Tipul de imunodeficiență	*Teste de rutină*	*Teste de specialitate*
A. *Funcția fagocitară*	Leucograma Funcția sternală	Chemotaxis Fagocitoză Activitate bactericidă Metabolism oxidativ: — Test NBT (nitroblue tetrazolium test) — G_6PHD — Mieloperoxidaza Test pentru rezerva medulară
B. *Imunitatea mediată celular*	Numărul și morfologia limfocitelor Teste cutanate Rx. pentru timus	Sensibilizarea la dinitroclorbenzen Cantificația celulelor T și a subpopulațiilor de limfocite T (test rozetar) Test *in vitro*, privind răspunsul limfocitelor la mitogene nespecifice și variate antigene (PPD, Candida) Biopsie ganglioni limfatici Producerea de mediatori celulari (limfokine)
C. *Imunitatea umorală*	Dozarea de Ig (IgG, IgM, IgA) Răspuns în anticorpi la antigene vaccinale Titruri de isohemaglutinină	Imunoglobuline și anticorpi în secreții Subclase de imunoglobuline Supraviețuirea Ig Cantificația celulelor B Biopsie ganglioni limfatici
D. *Deficiență de complement și opsonică*	Complement total hemolitic (CH_{50}) C_3	C_{1q}, C_4 Activitatea opsonică a serului

sau empirică, pentru primele 48—72 de ore), care se înlocuiește apoi cu antibioticoterapia adecvată germenului cauzal și a sensibilității lui la antibiotice. Se aleg *antibiotice de uz parenteral*, aplicate în *doze mari*[5].

Bolnavii cu *leucopenie* și *febră* au nevoie urgentă de o *antibioticoterapie precoce* și *energică*, fiind expuși să facă o infecție „amenințătoare de viață", îndeosebi cu bacili gramnegativi (Ps. aeruginosa, Esch. coli, Klebsiella), sau cu coci grampozitivi (Staph. aureus, Staph. epidermidis).

În astfel de cazuri sau se mai așteaptă rezultatele bacteriologice și se declanșează o antibioticoterapie inițială „empirică", constînd dintr-o asociere de 2 antibiotice: un *aminoglicozid*, de ex. gentamicină sau tobramicină, + o *aminopenicilină cu spectru larg*, de ex. carbenicilină, ticarcilină, mezlocilină, azlocilină sau piperacilină. Amikacina se rezervă pentru bacterii rezistente la celelalte aminoglicozide[12]. În caz de alergie la peniciline, se recurge la o cefalosporină de generația a II-a sau a III-a.

Asocieri triple, de ex. gentamicină+carbenicilină+cefalosporină nu oferă avantaje și nu se recomandă. Monoterapia este mai puțin sigură,

Scanned with OKEN Scanner

chiar cu o cefalosporină de generația a III-a, de ex. ceftazidimă sau ceftriaxonă. Poate fi încercată numai la pacienții cu risc redus de infecție. Monoterapia cu imipenem-cilastatin este în curs de evaluare.

Terapia cu o asociere de antibiotice, cu efect sinergic, rămîne tratamentul standard în infecțiile la imunodeprimați și granulopenici. Ulterior, alegerea antibioticelor se efectuează în funcție de rezultatele examenelor bacteriologice și experiența clinică.

Dacă se precizează o *infecție stafilococică*, se recurge la asocierea *oxacilină+gentamicină*, sau asocierea *cefalotină+gentamicină*. În caz de rezistență la aceste antibiotice, se folosește *vancomicina* (singură) sau o *cefalosporină* de generația a III-a sau *imipenem-cilastatină* (Tienam).

În *infecția cu piocianic*, se folosește o aminopenicilină, de ex. *carbenicilină* sau *ticarcilină* sau *azlocilină*+un *aminoglicozid* sau *ciprofloxacină* (fluorochinolonă) sau *ceftazidimă*.

Pentru *H. influenzae*, se folosește *ampicilină* sau *cloramfenicol* sau *cotrimoxazol* sau o *flororchinolonă*.

Pentru *Legionella*, se folosește *eritromicina* sau *rifampicina*.

Pentru *enterobacteriacee*, se folosește *ampicilină* sau *ticarcilină* sau asocierea *amoxicilină+clavulanat de K*, ambele în același produs (Augmentin) sau o *fluorochinolonă* sau *cloramfenicol* sau o cefalosporină de generația a III-a.

Dacă se suspectează o *pneumonie nebacteriană* (cu Mycoplasma sau cu Chlamydia sau cu Coxiella burneti), se recurge la o *tetraciclină* sau la *eritromicină* sau la o *fluorochinolonă*.

În caz de apariție a unor *viroze* cu caracter *grav*, cum sînt cele provocate de herpetoviridae (herpes întins sau sistemic, herpes zoster generalizat), tratamentul cu *acyclovir* este ferm indicat. În caz de *gripă severă*, este indicată amantadina (Viregyt), iar pentru alte *infecții virale*, *ribavirina* apare promițătoare[24].

Infestările cu *protozoare* necesită, de asemenea, chimioterapice adecvate. Astfel, pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, răspunde bine la *cotrimoxazol* și *pentamidine*.

Un alt risc la pacienții imunodeprimați, în special prin chimioterapie prelungită, radioterapie or corticoterapie, îl constituie *infecțiile fungice* (Torulopsis, Trichosporon, Cryptococcus etc.). Aceste infecții fungice trebuie căutate și identificate prin recoltări de pe mucoase și prin hemoculturi. Cazurile de fungemie trecătoare sau de septicemie fungică legate de cateter nu sînt rare[1]. Primele se rezolvă prin îndepărtarea cateterului, dar septicemiile necesită tratament cu antifungice: *amfotericina B, 5-fluorocitozina, miconazol, ketoconazol*.

Controlul eficacității terapiei antimicrobiene este necesar și se poate efectua *clinic*, prin urmărirea curbei termice, a stării generale a bolnavului și a examenului obiectiv clinic. Se apreciază că infecția poate fi controlată prin mijloacele actuale la aprox. 75% din pacienții imunodeprimați și granulocitopenici[15].

Pentru o mai mare siguranță, în astfel de cazuri, este preferabil să se recurgă la o „monitorizare" a tratamentului prin *teste de laborator*[25]: determinarea nivelurilor serice de antibiotic, determinarea concentrației minime bactericide (CMB) față de germenul cauzal și testarea activității bactericide a serului (nivelul de eficiență bactericidă=NEB). S-a demonstrat că, la acești pacienți, trebuie obținute titruri bactericide ale serului cercetat de cel puțin 1/16 (testată la 1 oră după administrarea antibioticelor)[20].

Scanned with OKEN Scanner

Durata tratamentului antimicrobian trebuie să fie la imunodeprimați și granulocitopenici mai lungă decît la pacienții cu rezistență antiinfecțioasă normală, extinzîndu-se la 3 săptămîni sau mai mult. Se recomandă ca antibioticoterapia la granulocitopenici să continue pînă ce granulocitele depășesc 500/mmc. Intrarea în apirexie a pacientului nu constituie un criteriu sigur de încetare a antibioticelor și nu există reguli bine definite în acest sens. Se înclină ca antibioticoterapia să fie continuată pînă ce nu mai există semne clinice și de laborator de persistență a infecției[11, 15].

TERAPIA DE CORECTARE A DEFICITULUI IMUN

a) *Corectarea deficitului nutrițional* se obține printr-un aport de principii nutritive (îndeosebi proteine) și calorii, fie pe cale orală sau, mai bine, mai ales în cazuri urgente, pe cale parenterală (soluții de aminoacizi, sau de albumină umană). Concomitent, se va asigura necesarul zilnic de vitamine (C, pirodixină), precum și de minerale (fer, zinc, fosfați).

b) *Transfuzia de granulocite* este indicată la pacienții cu granulocitopenii, a căror stare nu se ameliorează, după 48 de ore de terapie adecvată, sau rămîn cu o neutropenie prelungită[19]. Se fac transfuzii zilnic cu granulocite de peste 1×10^{10}. Toți autorii recomandă însă prudență în administrarea lor („a gîndi de două ori")[29], din cauza conservabilității dificile, a duratei scurte de viață (6—7 ore) și a reacțiilor toxice posibile (febră, hipotensiune, toxicitate pulmonară).

c) *Transfuzia cu plasmă proaspătă*, eventual cu componentele complementului, este utilă pentru corectarea stărilor cu deficit imun. Terapia cu plasmă uzuală nu poate înlocui însă terapia cu imunoglobuline și prezintă riscul transmiterii hepatitei.

d) *Terapia cu imunoglobuline de uz intravenos* reprezintă o terapie de aport de substanțe cu anticorpi circulanți în hipo- și agammaglobulinemii persistente sau trecătoare, precum și în prevenirea infecției citomegalice la pacienții cu transplante. Avantajele imunoglobulinelor de uz intravenos constă în obținerea rapidă a unor titruri înalte în anticorpi circulanți și în administrarea ușoară, nedureroasă (în comparație cu imunoglobulinele de uz intramuscular)[9,18]. Se recomandă o doză de 0,4 g/kilocorp/24 ore, în perfuzie scurtă intravenoasă, cîteva zile. Pe lîngă rolul lor de aport, ele dețin și un rol activ, prin neutralizarea specifică a toxinelor bacteriene (rol de detoxifiere), precum și în stimularea sistemului imun și îndeosebi a fagocitelor[10]. Timpul de înjumătățire este de 21 zile. Ultimele forme de imunoglobuline de uz intravenos sînt mult ameliorate. Recent, s-au produs imunoglobuline de uz intravenos cu conținut înalt de anticorpi IgM (Pentaglobin), utile în tratamentul infecțiilor cu bacili gramnegativi.

Imunoglobulinele uzuale (cu conținut de IgG) nu sînt active la pacienții cu deficite selective de imunoglobuline (de ex., deficit de IgA).

e) *Levamisolul, isoprinosina, fanatizolul, cimetedina* etc. au dat rezultate neconvingătoare. *Vaccinoterapia nespecifică* cu BCG sau cu Corynebacterium parvum se utilizează adesea. Folosirea de *interferoni* și *interleukina 2* se află în curs de evaluare (vezi cap. 3).

f) *Reconstituirea imunologică* constă din variate proceduri[19]:

— Transplante de timus fetal (pentru copiii cu aplazie timică).

— Hormonii de timus (thymosina) sînt utili pentru corectarea imunității celulare.

— Utilitatea clinică a factorului de transfer nu este încă bine dovedită.

— Transplantul de măduvă osoasă este indicat în imunodeficiența se-

Scanned with OKEN Scanner

veră și în boli hematologice (anemie aplastică dobîndită, leucemii acute cu insuficiență medulară)[2]. Metoda este laborioasă, scumpă și cu unele riscuri (necesită o iradiere totală a primitorului, sau o chimioterapie supresivă, pentru a permite grefarea transplantului de măduvă osoasă).

— Alte metode de stimulare a sistemului imun și a fagocitozei; carbonat de litiu (sub supravegherea strict medicală); vaccinuri specifice (antipneumococic, în meningite recidivante; antimeningococic, în deficitul de complement); vaccinurile virale vii nu se administrează niciodată la imunodeficienți.

PROFILAXIE

A. *Profilaxia stărilor de deficit imun* (congenitale și dobîndite) reprezintă un domeniu imens de lucru, cu prea puține rezultate pînă acum.

În profilaxia imunodeficiențelor *congenitale,* unele rezultate se pot obține prin examene de specialitate cu sfat genetic sau prin diagnostic prenatal. O problemă de rezolvat de genetica viitorului.

Rezultate consistente se pot obține în profilaxia imunodeficiențelor și a neutropeniilor *secundare,* prin suprimarea factorilor cauzali: malnutriția, drogurile, medicamentele mielotoxice și alți factori iatrogeni, profilaxia diabetului, cirozei și a altor boli cronice, a cancerului și a leucemiilor, a injecțiilor cauzatoare de imunodeficiențe.

B. *Profilaxia infecțiilor la imunodeprimați și leucopenici* constă din mai multe măsuri;

— Evitarea *spitalizărilor inutile.*

— În caz de *spitalizare necesară:* camere de izolare individuală, spații sterile („izolare în izolare"); respectarea tehnicii aseptice, purtarea de mască, interdicția vizitatorilor.

— *Profilaxia cu antibiotice* se încearcă, în special, antibiotice de uz oral: cotrimoxazol (prevenirea infecției cu *Pn. carinii),* fluorochinolone (ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina), sau cu antifungice. Riscuri: reacții adverse, selectarea de microfloră rezistentă.

— *Creșterea rezistenței antiinfecțioase* cu vaccinuri polimicrobiene *(Aerodin, Bronhodin,* Bronho-Vaxom) sau specifice (gripal, pneumococic, gonococic; nu însă vaccinuri vii virale).

— Evitarea *contactelor infectante* și reducerea *procedurilor medicale* invazive.

BIBLIOGRAFIE

1. BODEY G. — Fungal Infection and Fever of Unknown Origin in Neutropenic Patients, *Amer. J. Med.,* 1986, *80,* 112, (suppl. 5 C).
2. CĂRUNTU, FL. — Infecția pe teren cu deficit imun. Terapia de corectare a deficitului imunologic, *Rev. med.-chir. Iași,* 1986, *90,* 4.
3. DRAGOMIRESCU, M. și colab. — Factorii de teren implicați în evoluția septicemiilor și pneumoniilor bacteriene, *Bacteriol. (Buc.),* 1985, *30,* 245.
4. DIAS DA SILVA, W., GÖTZE, D. — Immunodeficiences. În: Fundamentals of Immunology, Ed. a II-a, Springer-Verlag, Berlin 1986.
5. DUMITRIU, ZEFIRA — Pneumoniile bacteriene la pacienții cu deficit imun. Etiologie și patogenie, *Viața med.,* 1988, *35,* nr. 7.
6. DUMITRIU, ZEFIRA. Diagnosticul și tratamentul pneumoniilor bacteriene la pacienții cu deficit imun, *Viața med.,* 1988, *35,* nr. 8.
7. GALLIN, J. — The Immunocompromised Host. În: Cecil-Textbook of Medicine, W. B. Saunders Co., N.Y., 1985.
8. GRIECO, M. H. — Infections in the Abnormal Host, Yorke Med. Books, N.Y., 1980.
9. GROBNICU-CALOMFIRESCU, CRISTINA — Rolul terapeutic al gammaglobulinelor de uz intravenos, *Viața med.* 1983, *30,* 81.
10. HASSIG, A., IMBACH, P. — Nouveautés dans le traitement par les immunoglobulines, *Méd. et Hyg. (Genève),* 1987, *45,* 1 395.
11. JOSHI, H. J. și colab. — Can Antibacterial Therapy be Discontinued in Persistenty Febrile Granulocytopenic Cancer Patients?, *Amer. J. Med.,* 1984, *76,* 450.

Scanned with OKEN Scanner

13

EPIDEMIOLOGIA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE PRINCIPII ȘI METODE

DEFINIȚIA EPIDEMIOLOGIEI

Epidemiologia a suscitat definiții variate și uneori complicate, în legătură probabil și cu sensul în care a evoluat și s-a extins conceptul de epidemiologie. Cea mai simplă și mai cuprinzătoare ar putea fi aceasta: „epidemiologia este studiul apariției, răspîndirii și persistenței sau regresiunii bolilor".

În trecut, epidemiologia era concepută în sens restrîns, numai ca o știință privind bolile transmisibile.

Astfel, Stallybass (1931) definea epidemiologia ca „știința bolilor infecțioase, a cauzelor lor primare, a propagării și prevenirii lor", iar Dopter: „știința care se ocupă cu manifestările extensive ale bolilor infecțioase". După Gromașevski[9]: „știința care studiază în societatea omenească factorii epidemiologici și interacțiunea dintre ei în apariția și răspîndirea bolilor infecțioase".

În prezent, epidemiologia este înțeleasă *sensu lato* ca o știință care se ocupă cu toate bolile răspîndite în populație, atît cele transmisibile, cît și cele netransmisibile (boli cronice de nutriție, boli cardiovasculare, bolile psihice, tumorile etc.). În acest sens larg, epidemiologia a fost definită în 1976, într-un simpozion O.M.S., astfel: *„studiul distribuției bolilor și invalidităților în populațiile umane, precum și al influențelor care le determină*[22]. Aproape toți specialiștii au adoptat în prezent, acest mod de a concepe epidemiologia. Astfel, Gr. Teodorovici, o definește ca „știința prevenirii și combaterii bolilor de masă"[15], și mai recent: „știința medicală care se ocupă, în cadrul unei cooperări interdisciplinare, cu identificarea factorilor de agresiune pentru sănătate, cu stabilirea mijloacelor și metodelor de neutralizare a acțiunii lor asupra grupurilor populaționale cu risc crescut, cu depistarea și lichidarea proceselor epidemiologice, a stărilor de preboală și boală și cu programele de protecție globală a sănătății umane".

Caracterul dominant în definirea modernă a epidemiologiei constă în cuprinderea în preocupările acestei științe a tuturor bolilor de mare răspîndire în populație. Este vorba nu numai de aplicarea metodelor de studiu ale epidemiologiei (metodolo-

Scanned with OKEN Scanner

gia epidemiologică) și în domeniul bolilor netransmisibile, dar și de formarea unei concepții epidemiologice asupra acestor boli. Orice medic trebuie conceput astăzi ca un „clinician epidemiolog", avînd un orizont mult mai larg decît al medicului de altădată, limitat să vadă și să acționeze numai în jurul bolnavului și al patului de spital[4]. În acest mod, transferînd preocupările de la individ la grupuri de indivizi, epidemiologia devine o știință a fenomenelor de grup sau de masă ale bolilor infecțioase, în vederea profilaxiei lor[11]. Epidemiologia a depășit astfel cadrul bolilor infecțioase, o atenție crescîndă fiind acordată recent epidemiologiei bolilor netransmisibile, cronice și degenerative, mintale, accidentelor de circulație etc.

În *cercetarea medicală*, metodele epidemiologice s-au introdus tot mai mult în ultimii ani, în toate domeniile, permițînd descoperiri importante în epidemiologia bolilor. Pentru specialistul de sănătate publică, epidemiologia a devenit o disciplină de bază, „instrumentul său de diagnostic, de măsurare, de evaluare și de prevenire a nevoilor de sănătate în populația respectivă[22]. Fără aportul epidemiologiei nu se poate fundamenta o politică sanitară eficace[6].

În ultimul timp, s-a dezvoltat *epidemiologia de spital*, ca o aplicare a epidemiologiei la colectivitățile spitalelor.

OBIECTIVELE EPIDEMIOLOGIEI BOLILOR INFECȚIOASE

Epidemiologia bolilor infecțioase se ocupă cu studiul cauzelor de apariție a bolilor infecțioase, a cauzelor lor de răspîndire, de persistență sau de regresiune, în funcție de următorii factori: *agentul etiologic, sursa de infecție, modul de eliminare a agentului patogen, transmiterea* lui la o nouă gazdă, *poarta de intrare* în noua gazdă și *receptivitatea* acesteia. Studiind factorii și legile generale ale procesului epidemiologic, epidemiologia nu poate fi concepută ca o știință independentă și unilaterală, ci ca o știință medicală de sinteză, care se bazează pe contribuția adusă de mai multe domenii ale cunoașterii, cum sînt: specialitățile privind studiul agentului infecțios (virusologie, bacteriologie, micologie, parazitologie), clinica bolilor infecțioase, sistemul de informare epidemiologică (morbiditate, mortalitate), metoda statistică, sociologie și antropologie, materialism istoric. Formarea unui epidemiolog necesită astfel o pregătire complexă, interferînd domeniul mai multor discipline ale cunoașterii.

METODE DE STUDIU ÎN EPIDEMIOLOGIE

Ancheta epidemiologică cuprinde cercetări complexe, efectuate pe terenul unde a apărut o boală transmisibilă, folosindu-se mijloace variate de investigație (examinări clinice, metode variate de laborator, cercetarea tuturor factorilor procesului epidemiologic: sursa de infecție, căile de transmitere și factorii care țin de populația respectivă). Pe baza colectării acestor date, epidemiologul precizează sursa de infecție și modul de transmitere, după care formulează și se aplică măsurile de combatere și de prevenire a răspîndirii bolilor.

Supravegherea epidemiologică curentă se realizează prin investigația zilnică a surselor de infecție într-o colectivitate (urmărirea serotipurilor și a tipurilor fagice), controlul și neutralizarea lor, întreruperea căilor de transmitere etc. Pentru cunoașterea structurii și dinamicii morbidității într-o colectivitate, investigația seroepidemiologică (serograme), adică cer-

Scanned with OKEN Scanner

cetarea anticorpilor specifici în populație, s-a dovedit o metodă prețioasă[7].

Statistica epidemiologică constă din culegerea și analiza datelor statistice epidemiologice, în vederea interpretării lor corecte, pe baza legilor statistice. Metoda selectării statistice, prin efectuarea cercetării pe anumite fracțiuni de populație, este mult folosită astăzi, însă necesită respectarea unor condiții esențiale, pentru ca eșantionul ales să fie reprezentativ, iar eroarea standard să nu fie mare[3].

Experimentul epidemiologic se efectuează prin studiul epidemiologic al bolilor infecțioase, reprodusă experimental pe animale de laborator.

Metoda seroepidemiologică permite, cu ajutorul laboratorului, să se cunoască structura imunologică a unei populații, morbiditatea reală, patologia geografică a bolilor infecțioase.

Metoda istorică studiază comparativ evoluția bolilor infecțioase în diferite epoci istorice, în legătură cu structura socio-economică a societății[15].

Alte metode: descrierea, deducția, prognoza, evaluarea cost/beneficiu etc.

PRINCIPII GENERALE DE PROFILAXIE A BOLILOR INFECȚIOASE

Profilaxia bolilor infecțioase cuprinde o serie de măsuri, care pot fi grupate în 4 categorii: măsuri preventive permanente, măsuri la apariția unui caz de boală, măsuri față de o epidemie, măsuri de ordin internațional.

1. MĂSURI PREVENTIVE PERMANENTE

a) MĂSURI FAȚĂ DE SURSELE DE INFECȚIE

— *Depistarea și înregistrarea tuturor surselor de infecții:* bolnavi cu forme tipice de boală, forme atipice, forme abortive, infecții inaparente și purtători de germeni (în incubație, convalescenți și cronici).

— *Izolarea* (cînd este posibil) *a surselor de infecție periculoase,* unde vin în contact cu organisme receptive (colectivități de copii) sau din profesiuni, unde pot duce la contaminarea apei sau a alimentelor.

— *Anihilarea surselor de infecție periculoase epidemiologic și accesibile metodelor de tratament* (se pot steriliza purtătorii de streptococ beta-hemolitic, de bacili difterici, de meningococ).

b) MĂSURI FAȚĂ DE CĂILE DE TRANSMITERE

Întreruperea, blocarea sau supravegherea permanentă a căilor de transmitere sînt metode de mare importanță și de multe ori destul de eficace. Acestea se pot realiza prin: *metode mecanice* (filtrare, ultrasunete); *fizice* și *chimice* (căldură, iradiere, formol, etilenoxid, fenol, săpunuri, alcool, etilen și propilenglicol, compuși cuaternari de amoniu, clor, iod), acționînd ca antiseptice sau ca dezinfectante; *mijloace biologice.*

Antisepticele sînt substanțe chimice, care aplicate pe tegument sau pe mucoase, acționează distrugînd microorganisme diverse, printr-un mecanism diferit de cel al chimioterapicelor (alterarea substanței vii), în concentrații și forme de aplicare, care nu afectează țesuturile organismului-gazdă. Unele antiseptice acționează ca dezinfectante.

Exemple de antiseptice: alcooli (alcoolul etilic); tinctura de iod; iodofori (Povidone-iodine); clorhexidina (sol. 0,75% sau 4%=Hibiscrub); cloramina (antiseptic: 0,2—1%; dezinfectant: 1—5%); hexaclorofen; compuși cuaternari de amoniu *(Bromocet,* Cetrimide), care sînt detergenți cationici (incompatibili cu săpunul și cu detergenții anionici), în sol. 0,1—1% ca

Scanned with OKEN Scanner

antiseptic pe tegument (acționează și ca dezinfectant); apa oxigenată (sol. 3% de peroxid de hidrogen); coloranți (tripaflavina; albastru de metil, cristal violet); Tego (sol. 1%) agenți tensioactivi amfoteri (Tego-103-G), acționînd ca antiseptice și dezinfectante.

Dezinfectantele sînt substanțe chimice care, în soluții, distrug microorganismele prezente pe diferite obiecte, printr-o acțiune directă de alterare a acestora. Dezinfectantele, *sensu strictiori*, se concep numai pentru dezinfecția obiectelor diverse și a unor produse patologice, neputînd fi aplicate pe tegument sau pe mucoase. Acțiunea lor depinde de prezența unor substanțe organice, de pH, de tipurile de microorganisme, de concentrația soluțiilor.

Exemple de dezinfectante: compuși cuaternari de amoniu *(Bromocet)*, agenți tensioactivi amfoteri (Tego-103-G), cloramină (soluție 1—5%), hipoclorit de sodiu (sol. 1%), clorură de var, fenolii (hexaclorofen, cresoli), glutaraldehida (sol. 2%), formolul și alte aldehide, derivați de mercur (sublimat sol.).

În cazul *infecțiilor aerogene*, dificultățile sînt mari[18]; sînt necesare metode de dezinfecție a aerului, ca de ex.: expunere la soare și lumină, raze ultraviolete, aerosoli cu diferite substanțe bactericide, dezinfecții periodice cu vapori de formol ale spațiilor închise, măsuri de împiedicare a ridicării prafului în aer și a contaminării acestuia prin picături (controlul tusei, strănutului etc., în spații închise). De asemenea, se iau măsuri de antisepsie faringiană, folosirea de unguente cu antibiotice, pentru purtătorii nazali sau contaminați de germeni patogeni. În spitale, se va evita aglomerarea de paturi și de bolnavi și se vor respecta circuitele fixate (septice și aseptice), pentru preîntîmpinarea infecțiilor încrucișate interioare (nozocomiale).

În cazul *infecțiilor digestive* sînt indispensabile: igiena personală (în special a mîinilor), igiena alimentației, protecția și dezinfecția apei, măsurile de igienă generală, comunală și sanitația (îndepărtarea corectă a excretelor și a altor reziduri, canalizare corespunzătoare, anihilarea vectorilor — muștele).

În *infecțiile de contact*, sînt indicate: măsuri mecanice de dezinfecție imediată (spălarea cu apă și săpun), aplicări locale de dezinfectante, cauterizări (mușcături de animal turbat), excizii chirurgicale (tetanos), aplicări locale sau generale de antibiotice.

În *bolile transmisibile prin vectori* (de obicei artropode: insecte sau arahnide), se utilizează: insecticide variate cu efect remanent, substanțe respingătoare de insecte, protecții mecanice, agenți fizici sau mijloace chimice de deparazitare, metode de asanare a mediului (suprimarea condițiilor favorabile de dezvoltare a vectorului), raticide.

În *zoonozele profesionale*, se iau măsuri de împiedicare a infecției pentru fiecare boală în parte (educație sanitară, măsuri de protecția muncii).

În cazul deplasărilor în *zone tropicale*, este utilă consultarea unor broșuri cu recomandări speciale de prevenire a contractării unor boli infecțioase specifice acestor zone: măsuri igienice, vaccinări, chimioprofilaxie.

c) MĂSURI PENTRU PROTECȚIA MASEI RECEPTIVE

Profilaxia specifică, chimioprofilaxia, creșterea rezistenței nespecifice sînt printre cele mai eficace și mai justificate măsuri, deoarece nu este posibil să fie anihilate toate sursele de infecție și contactul acestora cu masa receptivă și nici căile de transmitere nu pot fi controlate în întregime.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XL

Ordinea cronologică a introducerii principalelor vaccinări

Vaccinări	*Autor*	*Anul introducerii*	*Observaţii*
Antivariolică	Jenner	1798	Anul publicaţiei: 1771
Antirabică	Pasteur	1885	
Antiholerică	Haffkine	1892	
Antitifoidică	Wright	1898	
B.C.G.	Calmette şi Guérin	1921	
Antidifterică	Ramon	1923	
Antipertussis	Madsen	1923	
Antitetanică	Ramon şi Zoeller	1927	
Anti-tifos exantematic	Weigl	1933	Culturi pe intestin de păduchi
	Cox Clavero	1943	Culturi pe sac vitelin de ou embrionat
Antigripală	A. A. Smorodinţev	1937	Vaccin viu pe cale nazală
	Francis, Hirst şi Orlova	1940—1943	Vaccinuri inactivate (formol)
Antiamarilă	Theiler	1937	Virus viu atenuat
Antiurliană	Stockes şi Enders	1946	
Antipoliomielitică (parenteral)	Salk	1954	Inactivat
Antipoliomielitică (oral)	Sabin	1957	Virus viu atenuat
Antirujeolică	Enders	1960	
Antirubeolică	Weller	1962	
Antidizenterică	Istrati	1967	
Antimeningococică			
— tip C	Artenstein	1968	
— tip A		1971	
Antipneumococică	Austrian	1977	
Anti-hepatită B	Krugman Maupas Hillemann	1971—1985	Mai multe vaccinuri antihepatita B. Cel mai recent: vaccin recombinat prin inginerie genetică
Antivaricelică	Takahashi	1974	Intrat în uz parţial
Anti-Haemophilus influenzae		1983—1985	În curs de evaluare epidemiologică[1, 2]

Profilaxia specifică

Aceasta cuprinde măsuri de *imunizare activă* (vaccinuri vii şi inactivate, anatoxine) şi măsuri de *imunizare pasivă* (gammaglobuline standard, imunoglobuline umane specifice, seruri imune eterologe purificate).

Imunizarea activă

Cu aproape 200 de ani în urmă, a apărut primul vaccin, datorat lui Jenner, vaccinul antivariolic. A trebuit să treacă încă 100 de ani, pentru a se elabora noi vaccinuri (tabelul XL).

Vaccinurile constituie una din cele mai valoroase metode în profilaxia bolilor infecţioase; datorită lor, s-au obţinut scăderi spectaculoase în incidenţa unora din cele mai grave şi răspîndite boli transmisibile, iar în cazul variolei — eradicarea acestei boli pe întregul glob. Pe lîngă valoarea umană a rezultatelor obţinute, ca valoare protectivă (salvarea de vieţi şi prevenirea sechelelor de boală), vaccinurile reprezintă, pe plan economic, soluţia cea mai avantajoasă, în comparaţie cu celelalte măsuri

Scanned with OKEN Scanner

preventive, mult mai costisitoare. Din nefericire, vaccinurile nu sînt folosite peste tot și, după calculul O.M.S., se apreciază că în țările subdezvoltate, în 1974, numai 5% din copii erau vaccinați împotriva principalelor boli infecțioase. În urma planului de vaccinări lansat de O.M.S., în 1974, în aceste țări, acoperirea vaccinală a crescut la 50%, în 1987, și speră să ajungă la 70%, în 1990[25]. Se estimează că, în acest mod, sînt salvați anual 800 000 sugari în țările în curs de dezvoltare. „Vaccinarea, o șansă în plus pentru fiecare copil", a fost deviza O.M.S. pentru anul 1987.

Evaluarea vaccinurilor. Nu toate vaccinurile sînt la fel de eficace, nefiind comparabile între ele[20]. Astfel, una este eficacitatea vaccinării antidifterice sau antipoliomielitice și alta este eficacitatea vaccinării antiholerice sau antitifoidice. Vaccinurile nu constituie unica măsură în profilaxia infecțiilor. Ele nu pot suplini celelalte măsuri de prevenire și nici nu sînt menite să rezolve profilaxia tuturor infecțiilor.

Unele *vaccinări* sînt și rămîn *universal valabile și indispensabile* (cît timp persistă riscul infecției): antitetanică, antidifterică, antipoliomielitică, antirujeolică, antipertussis. Altele sînt de *interes regional,* fiind necesare numai pentru cei ce trăiesc sau intră în zone cu bolile respective (antiamarilă, antiholerică, antipestoasă, antitularemică, antiencefalitică)*. Altele sînt de *interes profesional* (vaccinări împotriva unor zoonoze: anticărbunoasă, anti-febra Q, antirabică-preexpunere). Alte vaccinări se aplică la *anumite vîrste* sau la *persoane cu risc* (antigripală, antipneumococică) sau în funcție de *sex,* pentru protecția malformațiilor congenitale (vaccinarea antirubeolică la persoane de sex feminin, înainte de perioada fertilă). Altele se aplică numai în *situații speciale,* cu risc de epidemii (antitifoidică, antimeningococică), sau de necesitate (antirabică).

Vaccinarea antimalarică și vaccinarea anti-Haemophilus influenzae sînt în lucru sau în curs de evaluare[1, 2].

Ținînd seama de aceste variate criterii, în fiecare țară se elaborează un *program național de vaccinări*[23], cuprinzînd vaccinările strict necesare (obligatorii). Acest program nu este însă imuabil, ci se modifică în timp, în funcție de situații epidemiologice și de progresul profilaxiei. Vaccinările necesare sînt programate cronologic, începînd cu primele zile de viață (cînd se aplică vaccinul B.C.G.) și în anii următori de viață, ținîndu-se seama atît de intervalul necesar între variatele vaccinări, cît și de necesitatea repetării lor („rapeluri"): *un calendar al vaccinărilor.* În programarea acestor vaccinări, se ține desigur seama și de alți factori: mecanismul imunitar al copilului, receptivitatea și riscul de expunere la infecții, sezonalitatea unor infecții, durata imunității obținute, reactogenitatea vaccinării[23].

Contraindicațiile vaccinărilor. Dispozițiile oficiale prevăd contraindicații valabile pentru toate vaccinările, ca și pentru fiecare vaccin în parte[23]. Aplicarea lor în practică trebuie stabilită numai de medic, pe baza anamnezei și a unui examen general al celui care urmează să fie vaccinat.

Vaccinarea este un act medical, cu responsabilitate medicală și nu poate fi decisă și efectuată în mod mecanic și de orice persoană. Ținînd seama și de unele reacții posibile, medicul va avea alături o *trusă de urgență* cu: antihistaminice (injectabile), cor-

* Există o serie de imunizări obligatorii prin reglementări pe plan internațional (O.M.S.), cerute de fiecare țară și publicate în buletine speciale[24] (editate anual).

Scanned with OKEN Scanner

ticosteroizi (injectabili), adrenalină, efedrină.

Contraindicațiile sînt *temporare* și de *durată*[23]. Contraindicațiile de durată pot fi anulate în cazuri special de grave: contact variolă, plagă rabigenă etc., luîndu-se decizia vaccinării sau a altei măsuri preventive, în consult cu medicul infecționist.

Graviditatea și vaccinarea. În general, graviditatea constituie o *contraindicație* pentru vaccinări, ținînd seama că reacțiile generale declanșate de unele vaccinuri sînt prea intense (risc pentru sănătatea gravidei, ca și pentru produsul de concepție) și că există pericolul transmiterii la embrion sau la făt a virusului din produsul vaccinal, cu riscul determinării de malformații congenitale ori de avort.

Cînd nu există situații epidemiologice, care să pună viața gravidei în pericol, prin expunerea la o boală, deci în situații obișnuite (calendarul uzual al vaccinărilor), *majoritatea imunizărilor active sînt interzise la gravide,* în special cele din următoarele categorii:

— Imunizările cu *vaccinuri care conțin germeni vii* (antirujeolică, antiurliană, antivariolică, antigripală, vaccinarea BCG). Vaccinarea antivariolică se aplică la gravide numai în situații de mare necesitate (contact stabilit, imunizare decisă pe întreaga populație în caz de epidemie).

O problemă specială o pune imunizarea antiamarilă, care se efectuează cu un vaccin cu virus viu atenuat și deci este contraindicată la gravide. Pentru gravidele, care ar trebui să se deplaseze în regiuni endemice cu febră galbenă, este recomandabil să se amîne această deplasare. Dacă nu este posibil, se poate efectua imunizarea antiamarilă, după trecerea primelor 3 luni de sarcină.

— Imunizările care provoacă *reacții generale mari* (antitifoidică, antiholerică), cu excepția unor situații epidemiologice deosebite.

O serie de *imunizări sînt permise* în timpul graviditații, printr-o echitabilă cumpănire și apreciere între riscurile efectuării imunizării și acela al apariției bolii respective. Astfel, este cazul necesității unei vaccinări antirabice sau a vaccinării antipoliomielitice.

La fel, sînt permise o altă categorie de imunizări, care nu provoacă reacții mari și sînt bine suportate de gravide (imunizările cu vaccinuri inactivate și cu anatoxină tetanică). Imunizarea antitetanică a gravidelor (nevaccinate) este chiar indicată, pentru prevenirea eventuală a unui tetanos neonatal.

Alte imunizări suportate în graviditate: antigripală cu virus inactivat, antipoliomielitică (cu virus inactivat parenteral), antitifoidică (orală).

Față de riscurile prezentate de vaccinuri la gravide, indicațiile imunizărilor active la acestea, de strictă necesitate se vor examina și stabili în consult cu un medic infecționist. La nevoie, vaccinurile pot fi înlocuite cu efectul temporar al imunoglobulinelor specifice.

Reacții postvaccinale[14, 16]. Toate vaccinările determină reacții *locale* și *generale* (eritem, edem și induratii locale, febră, indispoziție, artralgii, cefalee, în grade și aspecte conforme fiecărei vaccinări).

Un aspect deosebit îl prezintă reacțiile anormale, de tip *alergic,* sau chiar *anafilactic,* care pot să apară la unele persoane, în special la cele cu trecut cu afecțiuni alergice, sau sensibilizate la proteinele de ou (cînd vaccinul este preparat pe oul embrionat). Adesea, aceste reacții apar după injecția unor produse incomplet purificate (anatoxine, vaccinuri virale). Observația persoanei inoculate (pentru 30 de minute după injecție și ulterior, prin control repetat) permi-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XLI

Metode profilactice specifice în bolile virale

Denumirea bolii	Imunizare activă		Imunizare pasivă		Chimioprofilaxie Purtători și contacți direct	Distrugerea vectorilor (protecție față de vectori)
			Gamma-globuline			
	Vaccin inactivat	Vaccin viu	Standard	Hiperimune sau specifice		
Febra galbenă	—	+++	—	—	—	+
Febra papataci	+	—	—	—	—	+
Febra denga	—	—	—	—	—	+
Encefalite	+	—	±	++	—	+
Poliomielita	+	+++	±	—	—	—
Adenoviroze	±	—	—	—	—	—
Infecții ECHO	—	—	—	—	—	—
Infecții Coxsackie	—	—	—	—	—	—
Rabie	++	—	—	+Φ	—	+
Gripă	++	++	±	+	Φ (amantadina)	—
Rujeolă	—	+++	+++	—	—	—
Rubeolă	—	+++	±	+	—	—
Oreion	+	+++	—	Φ	—	—
Hepatita virală A	—	—	++	—	—	—
Hepatita virală B	+++	—	±	++	—	—
Variolă	—	+++	—	++	+ (metisazonă)	—
Varicelă	—	++	—	++ (antizoster)	—	—

te să se ia măsurile necesare, cu folosirea eventual a trusei de urgență.

Evidentă (și de o gravitate deosebită) este accentuarea unor boli după imunizarea cu *vaccinurile respective inactivate*, situație cunoscută pentru rujeolă*, pentru infecția cu virus respirator sincițial*, pentru infecția cu micoplasme (efect de hipersensibilizare întîrziată, cu apariția unui tablou de boală severă, la un nou contact infecțios)[5].

Repetarea multiplă a imunizărilor sau folosirea de doze mari pot determina la unele persoane reacții tardive de *hipersensibilizare* și poate determina predispoziții la boli de colagen (?), la amibiază (?), la anormalități imunologice (probleme încă dezbătute)[17, 21].

Tendințe actuale și perspective în vaccinări. Introducerea de noi vaccinuri a creat necesitatea aplicării unor *asocieri de vaccinuri*[8], pentru simplificarea acțiunilor preventive. Unele asocieri sînt în uz, altele în studiu.

— *Vaccinuri triple:* difteric+tetanic+pertussis (DI-TE-PER); rujeolic+urlian+rubeolic (toate vaccinuri vii).

— *Vaccin cuadruplu:* DI-TE-PER + poliomielitic oral (VPO); DI-TE-PER + vaccin poliomielitic inactivat (în aceeași seringă).

— *Vaccin cuintuplu:* DI-TE-PER+poliomielitic+rujeolic.

Studiile efectuate au demonstrat o seroconversiune adecvată, bună toleranță și eficacitate epidemiologică[12].

Producerea de vaccinuri prin noi tehnologii[10, 13, 20]. Prin manipu-

* Pentru aceste motive, s-a renunțat la utilizarea de *vaccin inactivat* în profilaxia rujeolei și s-au oprit încercările cu *vaccin inactivat*, față de infecția cu virus respirator sincițial, micoplasme și în trahom[5].

Scanned with OKEN Scanner

lări genetice, s-au obținut vaccinuri recombinante, prin care genele care codează pentru proteina vaccinantă sînt inserate fie în unele bacterii (E. coli), fie în ciuperci (Sachoromyces cerevissiae=drojdia de bere), care vor produce cantități mari de antigen specific vaccinant (de ex., vaccinul recombinant pentru hepatita B, iar în viitor probabil și altele).

Vaccinurile simplificate, purificate sînt debarasate de balastul neimunizant, constînd din peptide, secvențe de aminoacizi (vaccinuri sintetice, chimice). De ex.: vaccinuri anti-hepatita B de a 2-a generație (cu segmentul pre-S al antigenului viral); un vaccin pertussis acelular; vaccinul antiholeric din subunități ale toxinei holerice etc.

Vaccinurile din „imitații" de antigene utilizează anticorpi antiidiotipici.

De asemenea, trebuie menționate *noi vaccinuri:* împotriva paludismului (cel antisporozoitic este cel mai elaborat), vaccinul herpetic (cu o tulpină atenuată), vaccinul împotriva diareii virale prin rotavirusuri și altele[13].

Imunoprofilaxia pasivă

Se realizează cu *imunoglobuline standard* (gamma-globuline normale) sau cu *imunoglobuline specifice.* Se practică mai rar și cu indicații stricte, de uz individual, evitîndu-se utilizarea în masă („campaniile" de imunoprofilaxie pasivă sînt criticabile pentru multiple puncte de vedere: efect trecător, potențial de reacții morbide prin sensibilizarea la proteine eterologe conținute, cost ridicat, disponibilități reduse).

Pentru indicații față de infecțiile virale, vezi tabelul XLI.

Dintre infecțiile bacteriene, numai în cîteva se mai recurge la imunoprofilaxie specifică pasivă, și anume: *tetanos* (ser eterolog antitetanic sau imunoglobuline umane specifice antitetanos), *difterie, botulism* și *tusea convulsivă.* Valoarea profilactică a serului antigangrenos polivalent este discutabilă.

Față de infecțiile cu Chlamydia, rickettsii, micoplasme, fungi și protozoare nu există o profilaxie pasivă imună.

Chimioprofilaxia

Pentru protecția persoanelor receptive față de unele infecții, se folosește *chimioprofilaxia.* Metoda trebuie utilizată cu mult discernămînt (vezi tabelul XXXI), deoarece, aplicată în masă, oferă următoarele *pericole* și *dezavantaje:*

— *selectarea unor germeni rezistenți* la antibiotice și transmiterea factorului de rezistență la alte specii microbiene;

— *efecte secundare* (toxice, alergice) ale antibioticelor respective;

— *repercusiuni economice* (cheltuieli inutile);

— deseori *ineficiență.*

Principiile unei chimioprofilaxii curente sînt următoarele:

— precauție și spirit critic (cîntărirea avantajelor și a riscurilor);

— folosirea cu precădere, pentru un singur agent patogen, pentru o infecție bine definită (nu pentru profilaxia tuturor infecțiilor!) și pentru contacte infectante precise;

— folosirea unui antibiotic cu un spectru microbian cît mai strîmt și evitarea, pe cît posibil (sau utilizarea cu precauție), a antibioticelor cu spectru larg;

— folosirea chimioprofilaxiei, de preferință, față de germenii care nu devin chimiorezistenți;

— aplicarea chimioprofilaxiei pe o durată cît mai scurtă (excepție: pe-

Scanned with OKEN Scanner

nicilina-depozit în profilaxia reumatismului);

— profilaxia cu antibiotice nu înlocuiește asepsia (tehnica aseptică), recurgîndu-se pe cît posibil la metodele verificate de luptă antimicrobiană: asepsie, antisepsie, tratamente locale (toaletă locală, chirurgicală etc.), stimularea forțelor naturale de rezistență ale organismului.

Erorile cele mai frecvente ale chimioprofilaxiei și profilaxiei cu antibiotice:

— profilaxia de rutină în chirurgie, înainte și după orice operație;

— profilaxia suprainfecțiilor bacteriene în bolile virale necomplicate, cu evoluție obișnuită (această „profilaxie" duce la selectarea de germeni rezistenți și la favorizarea unor complicații grave);

— profilaxia „tuturor infecțiilor posibile" prin indicații neprecise („umbrelă de antibiotice");

— neglijarea altor metode verificate de luptă antimicrobiană (asepsie, antisepsie etc.).

2. MĂSURI LA APARIȚIA UNUI CAZ DE BOALĂ

Aceste măsuri privesc bolnavul, contacții și mediul înconjurător (măsuri „în focar") și cuprind: *recunoașterea* (diagnosticul) tuturor formelor clinice și subclinice de boală, *raportarea* lor imediată, *izolarea* și *tratamentul* bolnavilor și al suspecților, *identificarea* și *supravegherea* contacților, măsuri pentru *purtătorii de germeni, dezinfecția* curentă și terminală, măsuri de *dezinsecție, carantina* contacților și *protejarea* celor receptivi, *ancheta epidemiologică* în focar etc.

3. MĂSURI ANTIEPIDEMICE

Cuprind indicații speciale complexe, care urmăresc *împiedicarea* sau *limitarea răspîndirii unei epidemii în populație,* aplicate cu maximă urgență, odată cu apariția ei și durînd pînă la lichidarea completă.

4. MĂSURI DE ORDIN INTERNAȚIONAL

Față de o serie de boli și, în primul rînd, față de bolile *carantinare* (variola, febra galbenă, pesta, holera) sînt precizate măsuri, la care au aderat toate țările, și care privesc călătorii, emigranții, bunurile, animalele și produsele animale, controlul sanitar la graniță, imunizările, deratizările, controlul artropodelor, carantina etc.

Există un schimb de informații epidemiologice între diferitele țări și, pentru anumite boli, pentru toate țările (sub egida unui serviciu special al O.M.S.). Un program de combatere și de eradicare a unor boli, care afectează mult sănătatea și siguranța omenirii (malaria, variola, treponematoza, tuberculoza, rabia etc.) este prevăzut și susținut pe plan mondial de O.M.S., cu sprijinul tuturor statelor.

Succesul profilactic față de bolile transmisibile poate fi obținut numai printr-o bună organizare, cu includerea tuturor mijloacelor moderne de specialitate de care dispunem astăzi, și cu antrenarea întregii populații (cultură sanitară). Ca și concepția despre epidemiologie, profilaxia este considerată astăzi ca o parte integrantă a fiecărei activități medicale, a întregii activități de ocrotire a sănătății[11]. În concepția preventivă actuală, *programul de prevenire pentru toate bolile* se abordează la nivelul mai multor trepte, și anume:

— *prevenirea primară,* cuprinzînd: protecția și promovarea sănătății, prin consultații periodice, educație sanitară, nutriție adecvată etc.; educație în spiritul igienei, al formării deprinderilor igienice; măsuri de prevenire speciale (imunizări specifice,

Scanned with OKEN Scanner

fluorizarea apei potabile, pentru prevenirea cariei dentare etc.);

— *prevenirea secundară*, cuprinzînd: diagnosticul precoce, tratamentul prompt, prevenirea complicațiilor, a cronicizării, a sechelelor și a incapacității de muncă;

— *prevenirea terțiară*, cuprinzînd măsuri de recuperare (reabilitare) și de reîncadrare socială.

Concepută astfel, întreaga activitate medicală este dominată de concepția de *a preveni*.

BIBLIOGRAFIE

1. A.C.I.P. — Update: Prevention of H. influenzae Type b Disease, *M.M.W.R.*, 1985, *35*, 201.
2. BORDERON, J., HESSEL, L. — La vaccination anti-Haemophilus influenzae, *Med. et Malad. Infect.*, 1987, *17*, 519, (97 ref.).
3. CALOMFIRESCU, A., DOBRESCU, Al. — Metoda selecției statistice aplicată în epidemiologie, *Microbiologia (Buc.)*, 1968, *13*, 79.
4. CHRISTIE, A. B. — The Clinician and the Epidemiologist, Infectious Diseases — Epidemiology and clinical practice, Ed. Livingstone, Edinburgh și Londra, 1969.
5. CRAIGHEAD, J. — Accentuation after Immunization with Inactivated Microbial Vaccines, *J. infect. Dis.*, 1975, *131*, 749.
6. DENOIX, P. — Epidemiologie et politique sanitaire, *Rev. Epidemiol. Sante. Publ.*, 1976, *24*, 103.
7. DUCA, M., TEODOROVICI, GR., DUCA, E. — Locul investigației seroepidemiologice în sistemul comprehensiv de ocrotire a sănătății, *Viața med.*, 1969, *16*, 239.
8. FILLASTRE, C., GUERIN N. — Vaccins associes et seroconversions, *Med. et Malad. Infect.*, 1987, *17*, 493.
9. GROMAȘEVSKI, L. V. — Manual de epidemiologie specială, Ed. de Stat, București, 1947.
10. HILLEMAN, M. — Newer Directions in Vaccine Development and Utilization, *J. infect. Dis.*, 1985, *151*, 407.
11. ILEA, TH. și colab. — Actualitatea profilaxiei în ocrotirea sănătății, *Viața med.*, 1966, *16*, 1 081.
12. PELTOLA H. și colab. — Rapid Effect on Endemic Measles, Mumps and Rubella of nationwide Vaccination Programme în Finland, *Lancet*, 1986, *I*, 137.
13. PEIGUE, H. Nouveaux vaccins, Vaccins recombinants, *Med. et Malad. Infect.*, 1987, *17*, 528.
14. TARDIEU, M. și colab. — Complications neurologiques des vaccinations, *Med. et Malad. Infect.*, 1987, *17*, 510.
15. TEODOROVICI, GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.
16. VĂȚĂ, ALLA, MIHU, VALENTINA — Complicațiile post-vaccinale, *Viața med.*, 1974, *6*, 267.
17. VOICULESCU, M. — Vaccinări. Punctul de vedere al clinicianului, *Viața med.*, 1974, *6*, 243.
18. VOICULESCU, M., BALȘ, M. — Importance des infections aerogènes et leur prophylaxie dans les salles des hôpitaux, *Bull. Soc. med. Hôp. Buc.*, 1945, *8—10*, 1.
19. VOICULESCU, M. — Contraindicațiile vaccinărilor, *Viața med.*, 1982, *29*, 49.
20. VOICULESCU, M. — Vaccinuri: noi direcții de dezvoltare și utilizare, *Viața med.*, 1987, *34*, 433.
21. WHITE, CH. și colab. — Repeated Immunization: posibile Adverse Effects, *Ann. intern. Med.*, 1974, *81*, 594.
22. * * * — L'enseigement de l'épidémiologie en medicine et an santé publique, Rapport sur un Symposium O.M.S., Bruxelles, 1976.
23. * * * — Vaccinuri și vaccinări. Îndrumător metodologic, Buletinul Ministerului Sănătății, 1978, nr. 6.
24. Health Information for International Travel, 1978 Suppl. to the *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1978, *27* (sept.), pp. 96.
25. * * * — *Relevé epidemiol. O.M.S.*, Nr. 33, 14.8.1987.

Scanned with OKEN Scanner

14

LEGISLAȚIA PRIVIND BOLILE TRANSMISIBILE

Toate bolile infecțioase sînt transmisibile (contagioase), într-un grad mai mult sau mai puțin accentuat. Pentru a împiedica răspîndirea lor, s-au prevăzut măsuri, obligatorii pe plan intern într-o țară, ca și pe plan internațional (pentru unele boli transmisibile). Fiecare medic este obligat să cunoască legislația bolilor transmisibile în care se prevăd măsuri cu caracter obligatoriu[1, 5, 6]. Pentru zoonoze, legislația sanitară se completează și se pune de acord cu legislația veterinară privind aceste boli.

În fiecare țară, există reglementări obligatorii privind bolile transmisibile*.

Declararea. Prima măsură față de bolile transmisibile constă în *identificarea* (depistarea) lor, urmată imediat de *declararea* (anunțarea) obligatorie de către autoritatea sanitară teritorială (Centru sanitar și antiepidemic).

Pentru *holeră, pestă, variolă* și *febra galbenă,* considerate ca foarte periculoase (boli carantinare), *anunțarea se face telefonic, în prima oră de la depistarea cazului,* unităților sanitare locale și direct Ministerului Sănătății. Bolile carantinare sînt anunțate de fiecare țară la Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.), fiind supuse unor măsuri și reglementări pe plan internațional.

Tifosul exantematic, febra recurentă, poliomielita (paralitică), *gripa, malaria* și (din 1985) *sindromul de imunodeficiență dobîndită* (SIDA) sînt boli care se află sub supraveghere specială a O.M.S. (care este informată de fiecare țară asupra morbidității prin aceste boli).

Scopul declarării obligatorii este acela de a permite luarea promptă a celor mai eficiente măsuri de combatere și de prevenire a răspîndirii bolii respective în colectivitate (lupta în focar) și de a controla aplicarea lor. Totodată, se obține și o *informare operativă și centralizată asupra incidenței fiecărei boli infecțioase pe teritoriu,* pentru aplicarea unor măsuri preventive permanente.

* În țara noastră, aceste reglementări sînt precizate în Ordinul Ministerului Sănătății nr. 638/29.12.1978, privind bolile transmisibile cu declarare, tratament sau internare obligatorii publicat în Bul. M.S. nr. 1/1979.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XLII

Cod	Boli transmisibile	Declarare obligatorie	Internare obligatorie	Tratament obligatoriu
1	2	3	4	5
006.0	Amibiaza (dizenteria amibiană)	DA*	DA	DA[2]
034.0	Angina cu streptococ	DA	—	DA[2, 6]
126	Ankilostomiaza	DA*	DA[a]	DA
022	Antraxul	DA*	DA	DA
009	Boli diareice (infecții intestinale neprecizate, diarei infecțioase)	DA	—	DA[6]
005.1	Botulismul	DA*	DA	DA
023	Bruceloza	DA*	DA (forma acută)	DA[2]
110.0	Dermatofitozele (favus, kerion, sicozis etc.)	DA	—	DA[3]
032	Difteria	DA*	DA[b]	DA
002	Dizenteria bacilară (Shigeloza)	DA	DA[a, d]	DA[6]
062—064	Encefalita primară transmisă prin vectori	DA	DA[e]	DA
323.4	Encefalita primară infecțioasă (altele)	DA	DA[e]	DA
323.5	Encefalita secundară (postinfecțioasă)	DA	DA[e]	DA
421	Endocarditele acute și subacute (în afară de RAA)	DA	DA[e]	DA
122	Echinococoza (hidatidoza)	DA	—	—
035	Erizipelul	DA	—	DA
082.1	Febra butonoasă	DA*	DA	DA
060	Febra galbenă	DA*	DA	DA
066.0	Febra papataci	DA	—	—
002.1—002.3	Febrele paratifoide A, B, C	DA*	DA[b]	DA[1]
083.0	Febra Q	DA*	DA	DA
087	Febra recurentă	DA*	DA	DA
002.0	Febra tifoidă	DA*	DA[b]	DA[1]
125	Filarioza. Dracunculoza	DA*	DA	DA
007.1	Giardioza (lambliaza)	DA	—	DA[3]
487	Gripa	DA	—	—
127	Helmintiazele intestinale (ascaridioza, strongiloidoza, tricocefaloza, oxiuraza)	DA	—	—
070	Hepatita virală	DA*	DA[d]	DA[2]
001	Holera	DA*	DA[b, c]	DA[1, 4]
098	Infecția gonococică	DA*	—	DA
085	Leishmaniozele	DA*	DA[a]	DA
030	Lepra	DA*	DA	DA
100	Leptospiroza	DA*	DA	DA
099.1	Limfogranulomatoza inghinală benignă (venerianâ)	DA	DA	DA
027.0	Listerioza	DA	DA	—
084	Malaria	DA*	DA[a, b]	DA[1, 2]
320	Meningitele bacteriene (fără meningita cerebrospinală epidemică și tuberculoasă)	DA	DA[e]	DA
136.0	Meningita cerebrospinală epidemică	DA*	DA	DA[1]
321.1—321.7	Meningitele virale	DA	DA	DA
075	Mononucleoza infecțioasă	DA	—	—
024—025	Morva. Melioidoza	DA*	DA	DA
072	Oreionul	DA	—	DA
132	Pediculoza	DA	—	DA
020	Pesta	DA*	DA[c]	DA[4]

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XLII

1	2	3	4	5
136.3	Pneumocistoza	DA	DA[e]	DA
481—482	Pneumoniile acute bacteriene	DA	DA[e]	DA
045	Poliomielta şi alte neuroviroze paralitice	DA*	DA	DA[2]
073	Psitacoza-Ornitoza	DA*	DA	—
071	Rabia	DA*	DA	DA[5]
390—391	Reumatismul articular acut	DA*	—	DA[2]
056	Rubeola	DA	—	DA
055	Rujeola	DA	—	DA
133	Scabia	DA	—	DA
034.1	Scarlatina	DA*	DA[d]	DA[2, 6]
038	Septicemia	DA	DA[e]	DA
090—097	Sifilisul	DA*	DA	DA[2, 4]
	Sindromul imunodeficienţei dobîndite (SIDA)	DA*	(forme contagioase)	DA
099.0	Şancrul moale	DA*	DA	DA
123	Teniazele	DA	—	DA
037	Tetanosul	DA*	DA	DA
080	Tifosul exantematic	DA*	DA	DA
005	Toxiinfecţiile alimentare	DA	—	DA
130	Toxoplasmoza	DA	—	—
076	Trahomul	DA	—	DA[2]
124	Trichinoza	DA	—	DA[2]
131	Trichomoniaza	DA	—	—
010—018	Tuberculoza (toate formele şi localizările)	DA*	DA (formele contagioase)	DA[7]
021	Tularemia	DA*	DA	DA
033	Tusea convulsivă	DA	—	DA
052	Varicela	DA	—	DA
050	Variola-Varioloidul	DA*	DA	DA[1]
480	Virozele respiratorii (pneumonii cu virus, în afară de gripă)	DA	—	—
F.C.	Complicaţii postvaccinale	DA*	DA	DA

* Boli cu declarare nominală (pe fişă); restul bolilor din lista de declarare obligatorie se declară numeric pe dări de seamă periodice.

a. Internarea suspecţilor nu este obligatorie.

b. Se internează obligatoriu şi purtătorii de germeni pentru investigaţii şi tratament (tentativă de neutralizare a stării de portaj).

c. Se internează obligatoriu şi contacţii direcţi ai cazurilor de boală.

d. Izolarea cazurilor la domiciliu este permisă, cu avizul medicului epidemiolog, în condiţiile asigurării izolării şi asistenţei medicale corespunzătoare pentru următoarele boli: *dizenteria bacilară, hepatita virală* şi *scarlatină* în cazul în care acestea nu prezintă forme clinice severe sau complicaţii.

e. Internarea este permisă şi în alte secţii de specialitate competente.

[1] Se tratează obligatoriu şi purtătorii de germeni.

[2] Se tratează obligatoriu şi formele cronice sau sechelele şi se dispensarizează.

[3] Se tratează obligatoriu numai cazurile din colectivităţi de copii.

[4] Se tratează preventiv obligatoriu contacţii direcţi.

[5] Se tratează preventiv obligatoriu persoanele contacte sau suspecte de contaminare.

[6] Se tratează obligatoriu persoanele cu portaj, care prin ocupaţiile lor pot determina apariţia de îmbolnăviri în populaţie, colectivităţi de copii, colectivităţi de învăţămînt, unităţi de alimentaţie publică şi colectivă, unităţi sanitare; această prevedere se aplică şi purtătorilor de salmonele, stafilococ patogen, E. coli patogen şi alţi germeni condiţionat patogeni.

[7] Se tratează obligatoriu (chimioprofilaxie) contacţii în vîrstă de 0—20 de ani din focarele în care există bolnavi cu B.K. pozitiv.

NOTA:

— Se internează obligatoriu toate cazurile de boli transmisibile prevăzute în lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie, cu forme clinice severe sau cu complicaţii.

— Se internează, în funcţie de gravitate, complicaţiile postvaccinale.

— Internarea obligatorie se referă atît la bolnav, cît şi la suspecţi şi se efectuează în spitale (secţii de boli contagioase sau de profil pentru: lepră, tuberculoză, boli dermatovenerice şi parazitare).

Scanned with OKEN Scanner

În același timp, se face posibilă compararea datelor statistice din diferite teritorii sau țări.

Pentru bolile carantinare, datele sînt centralizate pe plan mondial de O.M.S.

Pe de altă parte, obligativitatea declarării bolilor transmisibile menține și o atmosferă de atenție și precauție în populație față de aceste boli. Menționăm că, în unul din articolele privind profilaxia acestor boli, se prevăd următoarele:

„Oricine află de apariția unui caz de boală transmisibilă, sigur sau bănuit, este obligat a aduce la cunoștință cazul medicului de circumscripție medicală. Încunoștiințarea trebuie făcută prin orice mijloace în primele 24 de ore de la aflarea cazului. În orașe, înștiințarea se face și direct organelor sanitare antiepidemice locale".

Lista bolilor supuse declarării obligatorii diferă de la țară și chiar, în aceeași țară, poate fi modificată din cînd în cînd, în funcție de situații noi survenite și de necesitățile de moment ale ocrotirii sănătății publice.

În țara noastră, prin Ord. M.S. nr. 638/29.12.1978[8], se precizează: *lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie, lista bolilor transmisibile cu internare obligatorie* și *lista bolilor transmisibile cu tratament obligatoriu* (tabelul XLII).

Lista bolilor transmisibile cu declarare obligatorie se împarte în:

— boli transmisibile cu declarare obligatorie *nominală* (pe fișă specială);

— boli transmisibile cu declarare *numerică lunară;*

— boli transmisibile cu declarare *numerică trimestrială;*

— boli transmisibile cu declarare *numerică anuală.*

În afară de fișa de declarare nominală (pentru bolile notate cu*), există și o fișă de scoatere din evidență a cazului de boală transmisibilă. Procedura este indicată atît pentru bolnavii cu diagnosticul evident, cît și pentru suspecții de aceste boli (pînă la confirmare sau infirmare).

Focarele de boli transmisibile, care apar în colectivități, *se anunță telefonic,* indiferent dacă aparțin sau nu bolilor cu declarare nominală (de ex., un episod epidemic de toxiinfecție alimentară).

Izolarea. Bolnavii cu boli transmisibile se izolează în spitale sau secții de boli contagioase (sau în spitale de profil pentru lepră, tuberculoză, boli dermatovenerice și parazitoze) sau la domiciliu, în condiții și pentru durata prevăzută în instrucțiunile tehnice în vigoare în fiecare țară. Pentru țara noastră, reglementarea izolării este prevăzută în Ord. M.S. nr. 638/29.12.1978 (tabel XLII). Durata de izolare este prevăzută pentru fiecare boală în instrucțiuni speciale. Măsurile de izolare sînt obligatorii oriunde se află în tratament bolnavul (domiciliu, spital de boli infecțioase, orice alt spital)[4].

Carantina. Pentru o parte din bolile transmisibile, identificarea contacților și, în unele cazuri, izolarea acestora pentru perioada incubației maxime (sau pînă la încetarea stării de purtător de germeni), sînt cerute de legislația antiepidemică în vigoare.

Organele sanitare pot impune scoaterea din activitatea respectivă a contacților din anumite unități, întreprinderi sau instituții (alimentare, aprovizionare cu apă, colectivități de copii etc.) și trecerea lor în altă muncă, în perioada supravegherii[3].

Alte măsuri. În volumul *„Norme și instrucțiuni privind bolile transmisibile"*[5] sînt prevăzute în detaliu și alte reglementări (dezinfecția[9], dez-

Scanned with OKEN Scanner

insecția, deparazitarea, instrucțiuni privind purtătorii de germeni, măsuri de prevenire și combatere a infecțiilor din secțiile de nou-născuți, transportul bolnavilor contagioși etc.). Modificările aduse unor dispoziții se aduc la cunoștința fiecărui medic din unitățile sanitare, prin noi instrucțiuni. Detalii de tehnică pot fi găsite în lucrările de specialitate[2, 5].

Măsuri cu caracter internațional. Pentru *holeră, pestă, variolă, febra galbenă* (cele 4 boli carantinabile), sînt prevăzute, pe plan internațional, o serie de măsuri, la care au aderat toate țările care fac parte din O.M.S. (măsuri de protecție sanitară a frontierelor, carantină pentru contacți, vaccinări obligatorii, prezentarea de certificate tip internațional, cu precizarea datei de valabilitate).

O.M.S. publică periodic o broșură, în care sînt trecute pentru fiecare țară, vaccinările obligatorii cerute pentru călătorii, care intră sau vin din diferite țări[6]. În această broșură, sînt publicate condițiile de valabilitate a certificatelor internaționale de vaccinare.

Valabilitatea certificatelor de vaccinare (după O.M.S.)[7]:

— Certificatul de *vaccinare antiholerică* este valabil 6 luni, începînd din a 6-a zi care urmează injecției vaccinului. Orice injecție practicată înainte de sfîrșitul perioadei de valabilitate face certificatul valabil pentru o nouă perioadă de 6 luni, începînd de la data noii vaccinări.

— Certificatul de *vaccinare antivariolică* este valabil 3 ani, începînd din a 8-a zi care urmează primovaccinării, efectuată cu succes. În caz de revaccinare, perioada de valabilitate de 3 ani începe din ziua vaccinării. Începînd din anul 1979, toate țările (cu excepția Albaniei) nu mai pretind călătorilor internaționali certificatul de vaccinare antivariolică[7], dată fiind eradicarea variolei.

— Certificatul de *vaccinare* sau *revaccinare împotriva febrei galbene* este valabil 10 ani, începînd din a 10-a zi care urmează primei vaccinări. Orice revaccinare, practicată înainte de sfîrșitul perioadei de valabilitate, prelungește certificatul pentru o nouă perioadă de 10 ani, începînd din ziua revaccinării. Certificatul de vaccinare împotriva febrei galbene este valabil numai dacă vaccinul folosit este aprobat de O.M.S. și fabricat într-un centru oficial stabilit de fiecare țară.

În afară de aceste vaccinări obligatorii, se face în mod neobligatoriu de diverși călători în diferite țări și alte vaccinări sau protecții cu gamma-globuline.

BIBLIOGRAFIE

1. BENENSON, A. — Control of communicable diseases in man, ed. a 14-a, 1985, Amer. Public. Hlth. Assoc., Washington.
2. DUMITRESCU, V. și colab. — Dezinfecție, dezinsecție și deratizare în practica medicală, Ed. medicală, București, 1967.
3. TEODOROVICI, GR. — Epidemiologia bolilor transmisibile, Ed. medicală, București, 1978.
4. VOICULESCU, M. — Sistem de izolare în spitale, *Viața med.*, 1981, *28*, 145.
5. * * * — Profilaxia și combaterea bolilor transmisibile (Norme și Instrucțiuni), editată de Min. Sănătății, Buc., 1961.
6. * * * — Health Information for International Travel, 1978, C.D.C., Atlanta, Georgia (S.U.A.).
7. * * * — *Santé du Monde*, O.M.S., febr.—martie, 1979, pag. 38.
8. * * * — Buletinul Ministerului Sănătății nr. 1/1979, pag. 3.
9. * * * — Dezinfecția chimică în unități sanitare, *Buletinul Min. Sănătății*, 1982, nr. 6.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a II-a

BOLI INFECŢIOASE CU PROFIL POLIETIOLOGIC

Scanned with OKEN Scanner

15

INFECȚII NOZOCOMIALE

Prin *infecții nozocomiale**, se înțeleg acele infecții contractate în interiorul unui spital, sanatoriu, maternitate, secție de convalescenți, casă de copii, de către persoanele adăpostite în aceste instituții. Termenul este preferabil aceluia de *infecții intraspitalicești* (mai restrîns ca sens și implicînd o culpabilitate medicală, care nu există în mod obligatoriu) sau aceluia (mai grav) de *infecții interioare*. Țările de limbă germană și mai ales pediatrii utilizează termenul de *hospitalism*, al cărui sens este mai larg, fiind conceput ca un complex, cuprinzînd toate influențele negative ale spitalizării asupra bolnavilor, inclusiv cele asupra psihicului acestora.

ISTORICUL PROBLEMEI

În spitalele secolelor trecute, apariția gangrenei (*pourriture d'hôpital*), a erizipelului și a altor infecții cutanate constituia un aspect uzual, iar în maternități infecția puerperală și septicemiile erau frecvente și omorîtoare pentru parturiente. Numai campania pentru igiena de spital inițiată de Semmelweiss în Europa și de W. O. Holmes în America, urmată de introducerea de către Lister a antisepsiei și de către Grancher a tehnicii aseptice — sub influența lucrărilor lui Pasteur — au putut reduce frecvența considerabilă a infecțiilor de spital. Mortalitatea intraspitalicească era enormă pentru copiii mici, dată fiind receptivitatea mai mare a acestora la infecții[23]. După Van Ingen, mortalitatea în spitalele de copii din New York era, între 1910—1915, de 42,25%, printre copii sub 2 ani[3]. Pediatrul francez Archambaud spunea atunci: „On n'y meurt des maladies qu'on y aporte, on y meurt par des maladies qu'on y prend"[23].

Treptat, incidența și gravitatea infecțiilor interioare de spital au scăzut, ajungînd la 4—6% (din bolnavii spitalizați), cu o letalitate de 1,7%[37]. În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, frecvența era de 4,7%, între 1957 și 1959, procent care ulterior a fost și mai redus[40]. Intrarea în terapeutică a substanțelor antimicrobiene a contribuit la scăderea gravității acestor infecții, printr-o terapie mai eficace, dar nu au confirmat speranța învingerii lor definitive, cel puțin a celor bacteriene.

În realitate, după 1950, infecțiile de spital, ca și cele din maternități, au început să crească din nou atît ca număr, cît și ca gravitate, din cauza predominanței, în etiologia acestei infecții, a unor germeni rezistenți la antibioticele uzuale: stafilococi și bacili gramnegativi (coliformi, klebsielle, piocianic)[14]. Un alt exemplu îl constituie transmiterea intraspitalicească

* Din grecește: *nosos* (boală) + *komeion* (a îngriji).

a virusurilor hepatitice prin instrumente medicale insuficient sterilizate. Se poate spune că terapeutica modernă a dus la apariția unor noi pericole, favorizînd noi germeni și creînd noi canale de propagare a acestor infecții (septicemii de cateter[37], infecții după transplante, după hemodializă, după terapia cu imunosupresive etc.).

PONDEREA ȘI INCIDENȚA ACTUALĂ A INFECȚIILOR INTRASPITALICEȘTI

Infecțiile interioare pot să apară în orice spital, ele constituind o problemă nu numai pentru spitalele de boli infecțioase și cele de copii[44], ci și pentru celelalte secții sau spitale (chirurgie, maternități, spitale de cronici, spitale de dermatologie etc.).

Infecțiile de spital, în ambele forme, epidemică și endemică, reprezintă una din cauzele majore ale morbidității și mortalității printre pacienții spitalizați și contribuie direct la creșterea în spital a costului spitalizării[18]. Incidența acestor infecții se apreciază, *în medie* (calculat pe mai multe spitale), la 6,5% din bolnavii spitalizați, cu variații de 3,5—15% (după spital). În total, în S.U.A., apar anual 1 000 000 de infecții nozocomiale, cu toate consecințele sanitare și economice respective[10] (după alții, chiar peste 2 milioane cazuri cu 75 000—150 000 decese).

Incidența infecțiilor de spital este mai mare în spitalele de copii (în 1949, în 16 spitale de copii, timp de 11 luni, au fost 7,1% infecții încrucișate, iar 7% dintre acești copii infectați secundar au murit)[44]. Epidemiile de diaree cu coli patogen (sau de altă etiologie) din secțiile de nou-născuți ale maternităților se soldează cu o fatalitate de 30—50% (o epidemie cu piocianic într-o maternitate a cuprins 18,5% dintre nou-născuți)[31]. În spitalele de adulți, incidența infecțiilor interioare este mai mică[40] (1,5—3,7%, putînd însă crește la 15—50% în anumite situații). În spitalele de chirurgie, frecvența infecțiilor interioare (complicații septice ale plăgilor), variază între 7 și 14% sau mai puțin (2,7%) în secțiile de ortopedie[28].

O problemă deosebită o reprezintă infecțiile nozocomiale pentru unitățile terapeutice speciale[11]. Astfel, după Hamburger, infecția „secundară" de spital este principala cauză de mortalitate în unitățile de epurare renală, iar după Vic-Dupont, aceste infecții sînt responsabile de 25% din mortalitatea din serviciile de reanimare.

Complexitatea mijloacelor tehnologice și terapeutice actuale (explorări intracavitare, puncții în organe, cateterisme, transplantări de țesuturi și organe, hemodializă etc.) au contribuit la menținerea incidenței crescute a infecțiilor nozocomiale și a noilor lor aspecte.

Microbiologic, frecvența infecțiilor interioare de spital este mult mai mare decît se crede (comparate cu un *iceberg* din care numai o mică parte este vizibilă deasupra apei); tot astfel, sînt evidente numai infecțiile interioare cu expresie clinică, în timp ce formele subclinice și infecțiile latente sînt mult mai numeroase[16]. În cursul spitalizării, orice bolnav, pe lîngă eventualele îmbolnăviri, se poate infecta cu flora microbiană din spitalul respectiv, rezultînd starea de purtător. Astfel, în 1957, noi am constatat că 68% dintre bolnavii internați într-un spital sînt la externare purtători de stafilococi rezistenți la penicilină și la antibioticele uzuale[40, 41]. Infecția secundară în spital se poate face nu numai cu un alt microorganism patogen, dar și cu același germen, însă de alt tip serologic (de ex., infecții încrucișate cu alt tip serologic de streptococ betahemolitic în saloanele de scarlatină).

Unul din criteriile, după care se judecă astăzi calitatea activității unui spital, este proporția de infecții interioare, pe care (eventual) le generează. „Contractarea unor infecții intraspitalicești este, probabil, cel mai mare rău pe care un pacient poate să-l sufere și este datoria igienei de spital să elimine acest risc"[45].

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIE

Agenții cauzali ai infecțiilor intraspitalicești pot fi: *bacterii, virusuri, protozoare* și *ciuperci.*

Bacterii. *Streptococul beta-hemolitic grup A* își păstrează un potențial epidemiologic ridicat, provocînd în spitale, ca și în celelalte colectivități, epidemii de angină, scarlatină, rinită, perlèches (cheilită). Înainte de era antibioticelor, densitatea streptococilor beta-hemolitici era foarte mare în aerul și pe rufăria saloanelor de scarlatină (într-un salon cu scarlatină s-a constatat, în 1945, că din cei 8 000—16 000 de germeni/mc de aer liniștit, 15—70% erau streptococi beta-hemolitici)[42]. Probabil că, după introducerea penicilinei, această densitate microbiană a scăzut, ceea ce a coincis cu scăderea (sau chiar dispariția) cazurilor de scarlatină la personalul spitalicesc.

Streptococii din grupul B (considerați anterior ca patogeni numai pentru animale) pot provoca infecții nozocomiale grave la nou-născuți și infecții puerperale la lăuze[27].

Stafilococii patogeni (mai ales cei rezistenți la penicilină și la antibioticele uzuale) constituie și astăzi agenți etiologici frecvenți și de temut ai infecțiilor intraspitalicești[29]. Problema a apărut după 1950, ca urmare a utilizării tot mai frecvente a antibioticelor, ceea ce a dus la selectarea mutantelor rezistente la penicilină. După unii, stafilococii patogeni sînt responsabili de 21—23% din infecțiile nozocomiale[15]. În prezent, 60—90% din stafilococii „de spital" sînt rezistenți la penicilină, la alte antibiotice uzuale (eritromicină, tetraciclină etc.) și în proporții variate, dar mai mici, la penicilinele de semisinteză (meticilină, oxacilină) și la aminoglicozide (gentamicină). Prin tipajul cu fagi, s-au pus în evidență tipuri epidemice de stafilococ (80, 81 și 80/81), cu o capacitate de difuzabilitate deosebită.

Bacilii gramnegativi (Ps. pyocyanea[7] Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Escherichia), în general rezistenți la antibiotice, domină astăzi etiologia infecțiilor intraspitalicești[19, 22], determinînd 60% din acestea[15], sub forma de pneumonii, septicemii, infecții urinare, infecții ale plăgilor, arsurilor etc. Colibacilii enteropatogeni (serotipuri patogene cu antigen B: 055-B5, 0111-B4, B 26-B 6 etc.) produc deseori, în maternități, diareea epidemică (sindromul toxico-septic) la nou-născuți, ca și multe din enterocolitele copiilor sub 2 ani. Salmonelele și shigelele pot provoca deseori epidemii în spitalele și colectivitățile de copii[16].

Recent (1986), s-a comunicat un episod nozocomial de 11 cazuri de meningită cu *Campylobacter,* într-o secție de nou-născuți[17].

În ultimii ani, tulpini multirezistente de *Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter* produc frecvent infecții în secțiile de terapie intensivă.

Bacteriile „oportuniste" sau „condiționat patogene" sînt acelea care creează infecții nozocomiale în condiții de scădere a rezistenței organismului (prin imunosupresive, iradieri etc.)[13], cum sînt: cei din genul *Hafnia, Mimeae,* aerobi sporulați *(B. cereus), Herellea, Pasteurella, Vibrio foetus, Edwarsiella, Listeria, Erwinia, Providencia.*

Anaerobi gramnegativi din genul *Bacteriodes,* intervin în etiologia septicemiilor *post abortum* și *post partum,* ca și alți anaerobi gramnegativi și grampozitivi.

Bacilul Koch (uneori tulpini rezistente la tuberculostaticele uzuale) poate provoca infecții intraspitalicești (pe cale aeriană sau prin infecții cu seringi și ace nesterilizate).

Nr. 117899

Scanned with OKEN Scanner

Bacilul difteric (rar în ultimii ani) a fost implicat adesea în infecții intraspitalicești (mai ales plecate de la purtătorii din personalul spitalicesc; noi am observat în 1945 un astfel de episod, cu 4 cazuri)[39].

Virusuri. Îndeosebi *virusurile cu tropism respirator* (gripal, paragripale, adenovirusuri, rinovirusuri, rujeolic, varicelos) și, mai rar sau foarte rar, *enterovirusurile* (polio, Coxsackie, ECHO) pot declanșa infecții intraspitalicești. În ultimii 20 de ani, *virusurile B* și *non A-non B* (NANB) ai *hepatitelor acute virale* au pus grele probleme, prin riscul transmiterii lor prin instrumente medicale nesterilizate în mod corespunzător sau prin transfuzii de plasmă (risc 5—15%) sau de sînge (risc 1—3%). Hepatita de inoculare (iatrogenă) constituie o manifestare a infecției intraspitalicești, fiind o caracteristică a spitalelor cu funcționalitate deficitară în problema dezinfecției și a sterilizării.

Virusurile din grupa *herpes (Herpes virus hominis, virusul citomegalic*[8] și *virusul varicelozosterian)* sînt implicate în infecții nozocomiale ale nou-născuților și ale copiilor în cursul nașterii (sau ulterior prin contact). *Rotavirusurile* (orbivirusuri), implicate în etiologia unor gastroenterite infantile, pot determina infecții nozocomiale.

Fungi. Specii de *Candida,* de *Aspergillus* și de alți fungi sînt responsabili de o proporție alarmantă de infecții spitalicești, favorizate de tratamentele cu antibiotice, cu corticoizi și cu alte substanțe imunosupresive[13].

Protozoare. *Pneumocystis carinii* este un agent frecvent al infecțiilor nozocomiale la copii cu imunodeficiențe congenitale sau iatrogene. Infecții cu *Toxoplasma* se pot produce și în cursul travaliului. Excepțional, specii de *Plasmodium,* în special *Pl. malariae,* se pot transmite prin sînge (malaria posttransfuzională).

Infecții de laborator. Acestea constituie un capitol special al infecțiilor interioare (numai prin arbovirusuri au fost 428 de cazuri de infecții la personalul de laborator, cu 16 morți)[40]. Frecvența hepatitei virale este de 10 ori mai mare la tehnicienii de laborator, care lucrează cu sînge, față de aceia neexpuși la sînge.

EPIDEMIOLOGIE

1. **Sursele de infecție.** Apariția unei infecții, după internarea în spital, poate fi rezultatul unui contact infectant în afara spitalului sau în interiorul spitalului.

— *Sursa de infecție se află în afara spitalului,* atunci cînd momentul infectant se situează înaintea internării (în colectivități, în familie sau în cursul transportului spre spital), bolnavul sosind în spital în incubația acestei boli. Spitalul nu poate fi incriminat de apariția acestei boli secundare, decît cel mult numai de necunoașterea posibilității ei de apariție (lipsa unui istoric adecvat) sau de neprotejarea contacților receptivi cu acest caz (lipsa unei secții de carantină).

— *Sursa de infecție se află în spital* mult mai frecvent (85,5%)[40]. În aceste cazuri, pericolul este mai mare, iar măsurile de luat sînt mult mai complexe.

Sursele de infecție intraspitalicești sînt variate:

— *Purtători sănătoși de germeni patogeni din personalul spitalului* (medici, surori, infirmiere etc.), studenți sau surori-eleve în stagiu, care pot fi purtători, nazali, faringieni, cutanați, otici („purtători periculoși") sau purtători (și excretori) intestinali și urinari etc. Părul (neacoperit) poate fi o sursă de stafilococi și de alți germeni[12].

— *Bolnavi internați cu diagnostic greșit,* într-o secție (de ex., rujeolă

Scanned with OKEN Scanner

internată drept scarlatină în secția de scarlatină, etc.).

— *Bolnavi cu o boală infecțioasă și purtători de alți germeni patogeni* (de ex., copil bolnav cu varicelă și purtător de streptococ beta-hemolitic sau de difteric etc.).

— *Bolnavi cu boli contagioase, care circulă prin spital*, prin diferite secții.

— *Însoțitori, purtători de germeni patogeni.*

— *Soluții diferite terapeutice* (injectabile)[21] sau chiar dezinfectante (!), *contaminate intens cu germeni*, mai ales cu bacili gramnegativi (colirul pentru instilat picături în ochi poate fi contaminat cu piocianic, provocînd conjunctivite sau chiar panoftalmii grave, după operații de ochi). Piocianicul, deosebit de răspîndit în spitale, poate fi izolat și din soluțiile presupuse sterile (soluții de: penicilină, compuși cuaternari de amoniu cu rol germicid, procaină, oftalmice, anestezice; apă distilată, diferite soluții injectabile etc.).

Piocianicul, coliformii și stafilococii au fost izolați de pe instrumentele obstetricale (forceps, chiuretă), din seringi, din aparate de administrat oxigen și umidificat aerul, de pe măști, din recipiente de apă, de pe ace de puncție lombară, de pe periile și din apa de spălat ale chirurgilor etc.[1]. Nu poate fi deci surprinzătoare apariția de meningite cu piocianic după puncții lombare sau după anestezie intrarahidiană.

2. **Moduri de transmitere.** Transmiterea de germeni patogeni în spital poate fi realizată prin contactul direct cu sursa de infecție sau prin variate moduri de transmitere indirectă.

Aerul poate fi intens contaminat cu germeni, direct proporțional cu aglomerarea de bolnavi și de persoane în spital, precum și cu gradul de contaminare a rufăriei și a purtătorilor, fiind un important vehicul de transmitere a germenilor patogeni. Astfel, într-un salon de scarlatină, s-a constatat, în 1945, că după mișcarea cearșafurilor și a păturilor, pentru aranjarea paturilor, numărul de germeni pe m^3 de aer a crescut de la 8 000—16 000/m^3 la 62 000/m^3 de aer[42]. Praful de pe pardoseală conține, de asemenea, un număr mare de germeni patogeni. În afară de această contaminare, prin particule de praf cu încărcătură microbiană, aerul este mai contaminat din picăturile de secreție nazofaringiană (picături Flügge), contaminate cu germeni patogeni. Strănutul și tusea contaminează cel mai intens aerul, cu proiectarea picăturilor pînă la distanțe variate (particule mici rămîn mai mult timp dispersate în aer). Conversația contaminează aerul mai puțin.

Vehicularea microorganismelor patogene prin aer constituie una dintre cele mai dificile probleme în igiena spitalelor. O deosebită importanță capătă aerul, care intră într-o sală de operație. Ventilatoarele s-au dovedit periculoase, putînd aduce din exterior (grădină, stradă) praf încărcat cu spori de bacili tetanici (s-au izolat bacili tetanici din praful de pe lampa scialitică și de pe ventilator). În spitalele moderne, se folosesc săli de operație cu instalație cu aer condiționat cu presiune pozitivă.

Rufăria, diferite obiecte și instrumente. Păturile de spital, nesupuse dezinfecției frecvente, se încarcă cu germeni (stafilococi, streptococi, bacili gramnegativi), care contaminează aerul, ducînd astfel la infecții aerogene (scuturatul unei pături în salon a făcut ca numărul de germeni pe m^3 de aer să ajungă la 900 000)[42]. Cearșafurile și rufăria de corp pot fi adesea puternic contaminate de bolnavul excretor de germeni.

Scanned with OKEN Scanner

Ploștile, urinarele și *closetele* s-au dovedit, în spitale, extrem de contaminate.

Instrumentele și *aparatele* folosite pentru diagnostic și tratament (sonde urinare sau duodenale, apăsătoare de limbă, canule traheale, termometre, aparate de aerosoli, aparate de respirație artificială, instrumente chirurgicale etc.) s-au dovedit extrem de periculoase, în absența unei sterilizări corespunzătoare.

Perfuziile intravenoase pot genera flebite și septicemii cu bacili gramnegativi (piocianic, Klebsiella, Enterobacter)[23, 26]. În 1971, în SUA, 150 de cazuri de septicemie (9 decese) au fost urmarea unor soluții injectabile de perfuzie, contaminate cu *Enterobacter cloacae*[24]. În alte cazuri, soluțiile injectabile au fost contaminate cu piocianic[21].

Cateterele intravenoase se contaminează frecvent, mai ales dacă sînt menținute prelungit sau chiar sînt implantate aproape de regiunea genitală. Din 118 catetere examinate bacteriologic, 45% s-au constatat că sînt contaminate[5]. Ele devin astfel sursa unor flebite sau ceea ce se cheamă „septicemii de cateter"[37].

Cateterismele vezicii urinare duc deseori la infectarea vezicii, trebuind indicate cu strictețe (și niciodată pentru uroculturi).

Infecții asociate cu homotransplantări. Într-o serie de 30 de homotransplante de rinichi, au apărut infecții în 26 de cazuri (cu stafilococ, piocianic și coliformi), în mare parte de origine endogenă, exacerbate prin terapia imunosupresivă. Infecția nozocomială survine frecvent și în transplante de cord (în S.U.A., pe 20 de cazuri, au fost 12 infecții, în 5 cazuri contribuind la moartea bolnavilor)[35].

3. Rezistență scăzută a organismului la infecții:

— *Nou-născuți* (mai ales subponderali).

— *Copii cu deficiențe imune congenitale* [agammaglobulinemie Burton, deficiență în imunitatea celulară (sindromul Di George), deficiențe mixte (umorale și celulare) sau alte deficiența de apărare (sindromul Chediak-Higashi etc.)].

— *Deficiențe imune prin hemopatii și limfopatii maligne.*

Rezistența la infecție a organismului mai este scăzută prin tratamente cu *imunosupresive, corticosteroizi* sau prin *iradieri* puternice cu raze Röntgen, ca și prin *boli virale* (rujeolă, gripă, hepatită virală acută), care favorizează incidența infecțiilor interioare.

4. Cauze complementare ale infecțiilor intraspitalicești:

— *Modul de spitalizare* (salon sau cameră cu 1—2 paturi). Incidența infecțiilor secundare a fost de 0,9% pentru camerele mici și de 13,4% pentru saloanele mari de 8—10 paturi[40].

— *Aglomerarea paturilor într-o cameră* crește la dublu infecțiile interioare[2].

— *Lipsa unei organizări interioare adecvate* (delimitarea de unități infecțioase separate, spațial și funcțional).

— *Funcționalitatea defectuoasă a spitalului* (lipsa de igienă, neglijarea tehnicii aseptice, dezinfecție și sterilizare necorespunzătoare, circuite funcționale septice și aseptice nedefinite, îndeplinirea de manopere septice și aseptice de aceeași persoană etc.).

— *Vîrsta* (receptivitatea mare la infecții a copiilor mici și mai ales a nou-născuților).

— *Cultul și uzul excesiv al antibioticelor în spital* duc la dezvoltarea unor tulpini rezistente de germeni patogeni și la distrugerea microflorei normale (sistem natural important de apărare), ca și la o anumită desconsiderare și decadență a igienei de spital, a asepsiei și antisepsiei.

Scanned with OKEN Scanner

— *Durata spitalizării este direct proporțională cu creșterea infecțiilor interioare.* Într-un spital de boli infecțioase, proporția de infecții interioare a fost de 0,7% pentru o spitalizare de 7 zile și de 5,7% pentru una de 28 de zile.

— *O concepție greșită a personalului de spital asupra infecțiilor interioare* (ignorarea sau neglijarea problemei, ascunderea sau necunoașterea realității, atitudinea de fatalism față de aceste infecții, lipsa de disciplină față de măsurile preventive).

— *Lipsa de responsabilitate a personalului față de apariția infecțiilor intraspitalicești.* În unele țări, infecțiile intraspitalicești sînt supuse cercetării penale, ca de ex., folosirea de instrumente nesterile, hrană contaminată, defecte de tehnică aseptică, suturi infectate, personal infectat etc.

— *Zone de mare risc în spital,* cu infecții nozocomiale mai frecvente: secția de terapie intensivă, saloanele de nou-născuți, secții de dializă, unități de arși.

TIPURI CLINICE DE INFECȚII NOZOCOMIALE

Infecțiile urinare formează 30—40% din toate infecțiile nozocomiale, 80% fiind urmarea cateterismelor vezicale. În S.U.A., apar anual 500 000 infecții urinare nozocomiale[32], principalele microorganisme fiind: *E. coli* (33%), *Str. faecalis* (15%), *Proteus* (15%), *Klebsiella* (10%), *Pseudomonas* (10%).

Infecțiile pe cale sanguină survin după perfuzii intravenoase cu variate soluții, inclusiv substanțe nutritive. Sediul contaminării bacteriene este variat: flacon defect (fisurat), soluție contaminată, tubulură contaminată sau cateter implantat în mod septic sau menținut timp prelungit (contaminarea retrogradă a soluției). Germenii cei mai frecvent întîlniți sînt *cocii grampozitivi (Staph. aureus* și *Staph. epidermidis),* în 80% din cazuri, urmați de *bacilii gramnegativi (Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas)*[37]

Manifestările clinice: flebite, flegmoane, septicemii (septicemia de cateter). Letalitatea: 30% în septicemia cu stafilococul auriu. Alteori, se produc septicemii cu *Candida.*

Pneumoniile nozocomiale apar la aprox. 1% dintre pacienții spitalizați, cel mai frecvent cu bacili gramnegativi *(Klebsiella, Pseudomonas, E. coli).*

Infecții postoperatorii: ale plăgilor cu *streptococi, Clostridium* (fasceită necrozantă, gangrenă); peritonite, septicemii, meningite (postpuncționale sau după operații pe sistemul nervos central).

Infecții tegumentare: stafilococii cutanate, erizipel etc.

Infecții digestive: enterocolite, toxiinfecții alimentare. Salmonelele sînt agenții cel mai frecvenți, urmați de shigelle. S-au semnalat enterocolite nozocomiale cu *Clostridium difficile.* În unitățile de copii, *rotavirusurile* pot declanșa enterocolite.

PREVENIRE ȘI COMBATERE

Măsuri generale și organizatorice. Este necesar ca fiecare spital să-și constituie un *comitet care să se ocupe de infecțiile interioare,* printr-o supraveghere epidemiologică permanentă și prin controlul aplicării măsurilor preventive[47].

O măsură importantă este *raportarea imediată și corectă* a fiecărui caz de infecție interioară, cu declanșarea măsurilor adecvate (izolare, dezinfecție, metode de protecție antiinfecțioasă etc.).

2. **Măsuri față de sursele de infecție.** Trebuie depistați toți *purtătorii de germeni patogeni,* în special purtătorii periculoși (nazali, cei cu le-

Scanned with OKEN Scanner

ziuni cutanate), care trebuie izolați și tratați în mod adecvat. Depistarea trebuie făcută nu numai printre bolnavi și însoțitorii acestora, dar periodic, și ori de cîte ori este nevoie, și pentru întreg personalul spitalicesc. Un purtător de difteric, de streptococ beta-hemolitic etc. poate declanșa îmbolnăviri interioare periculoase.

Trebuie depistați toți *contacții de diverse boli transmisibile*, care vor fi izolați pentru perioada de incubație (este necesar un bloc de primiri cu rol de carantină).

Bolile foarte contagioase (rujeola, varicela etc.) trebuie izolate în secții perfect separate. Este recomandabilă izolarea infecțiilor stafilococice[38].

Se va face un *control al vizitatorilor*, care vor fi admiși de la caz la caz, și cu precauții speciale.

Purtatul măștii (obligatorie în anumite situații) poate contribui, dacă se respectă anumite condiții, la scăderea infecțiilor interioare. Masca trebuie să aibă cel puțin 4 straturi de tifon, deoarece printr-o mască subțire difuzează ușor picăturile contaminate (mai utilă este o batistă!) și trebuie neapărat să acopere și nasul. O mască bună oferă o protecție de 98% (vezi fig. 13). Masca trebuie schimbată des, iar cele purtate, fiind septice, vor fi depozitate în recipiente speciale. Fără aceste precauții, masca nu dă rezultate și poate fi chiar periculoasă, generînd infecții interioare. Purtarea măștii este obligatorie la îngrijirea prematurilor și a sugarilor, în sălile de operație, la îngrijirea ulterioară a operaților și în îngrijirea unor boli foarte contagioase.

Sterilizarea cu antibiotice a purtătorilor de germeni constituie o problemă mult discutată. Metoda este indicată pentru unii purtători (de bacili difterici, care vor fi tratați cu eritromicină; de streptococ beta-hemolitic — cu penicilină). Pentru purtătorii intestinali, măsurile se bazează pe întărirea igienii personale, a tehnicii aseptice și a dezinfecției regulate a mîinilor, întrucît utilizarea antibioticelor poate crea uneori perturbații și efecte secundare prea mari, în comparație cu beneficiile scontate. Nu s-au obținut rezultate convingătoare prin încercările de sterilizare cu antibiotice a purtătorilor intestinali.

Indicații de scurtă durată ale profilaxiei cu antibiotice sînt admisibile în intervențiile de chirurgie cardiacă, explorări instrumentale, intervenții chirurgicale pe colon, focare septice dentare.

Purtătorii nazali de stafilococ patogen se tratează cu aplicări locale de unguente cu antibiotice (neomicină+bacitracină, de 4 ori pe zi, timp de 7 zile). S-au încercat și unele antiseptice nesensibilizante, ca clorhexidina (Hibitan) în cremă 1%. Nu este justificată dezinfecția nazală de rutină a personalului de spital, deoarece numai anumite tipuri fagice de stafilococ sînt periculoase epidemiologic. Purtătorii de stafilococ patogen din sectorul alimentar sau cei care vin în contact cu nou-născuții și sugarii sau cei din sălile de operație trebuie să fie educați în sensul împiedicării transmiterii stafilococilor mai departe și vor purta obligatoriu, mască.

3. Măsuri față de căile de transmitere. Acestea realizează o „izolare funcțională" a surselor de infecție, creînd bariere funcționale față de căile de răspîndire a germenilor, confundîndu-se cu funcționalitatea corectă a unui spital și cuprinzînd aplicarea strictă a tehnicii aseptice și a măsurilor de dezinfecție și de sterilizare.

Tehnica aseptică urmărește reducerea la minimum a contaminării personalului, obiectelor și încăperii unde se află bolnavul și împiedicarea

Scanned with OKEN Scanner

transmiterii infecției prin contact direct și indirect. În afară de prevenirea și reducerea contactelor infectante inutile, se realizează și o dezinfecție imediată, ori de cîte ori a intervenit un moment contaminant. Comportarea este comparabilă cu aceea din sala de operație. Personalul trebuie să-și însușească integral această tehnică de îngrijire și să „gîndească aseptic". Reevaluarea metodelor aseptice și necesitatea reîntăririi „disciplinii aseptice" în sălile de operație au făcut recent obiectul unei suite de articole[48]. S-a recomandat chiar ca echipa chirurgicală să lucreze sub un izolator special (un cort).

Substanțe dezinfectante: clorhexidina, hexaclorofenul, derivații Tego, compușii organici de mercur, glutaraldehida, iodoforii, oxidul de etilen etc. De asemenea, au rămas în uz clorul și substanțele clorigene, alcoolul (mai ales ca alcool iodat 1—2%), compușii cuaternari de amoniu, formaldehida.

Curățirea regulată și dezinfecția mîinilor sînt măsuri simple, dar de mare importanță. Spălarea regulată cu apă și săpun este cea mai utilă. Folosirea de săpun cu hexaclorofen s-a dovedit extrem de utilă pentru dezinfecția mîinilor[34], numai pentru adulți și pentru copii mari. Hexaclorofenul 3% (săpun, creme, pudră de talc) a provocat intoxicații grave la nou-născuți și la copii mici (leziuni ale sistemului nervos central), cu cazuri mortale.

Fig. 29 — Amprenta mîinii unei infirmiere după activitatea de spital, reprezentată prin coloniile microbiene obținute prin aplicarea mîinii pe o placă cu agar-sînge.

Compușii cuaternari de amoniu (*Bromocet,* Cetazolin, Cetrimide) sînt activi față de majoritatea bacteriilor în 30—45 de secunde, dar ineficienți față de virusuri. O dezinfecție eficace și rapidă a pielii se realizează în 30 de secunde cu alcool iodat 0,5%[17] sau în 12 secunde cu clorhexidină 0,5% (Hibitan)[4].

Termometrele se spală cu apă și săpun, apoi se dezinfectează cu alcool iodat 2% sau sînt puse în recipiente cu o soluție de 0,2% de clorhexidină sau cu un detergent.

Circulația rufelor murdare trebuie să se facă în recipiente speciale închise pînă la camera de dezinfecție și apoi de spălare. Rufele care intră în secțiile de copii, obstetrică, ginecologie, chirurgie, este recomandabil să fie trecute printr-o instalație de sterilizare centrală (tip Hartmann).

Se prevăd măsuri de sterilizare pentru: sticle de farmacie, veselă, spatule, ploști urinare, scuipători. Pansamentele contaminate și alte articole nerecuperabile se ard la crematoriu. Băile se tratează cu soluții de detergenți și cu alte dezinfectante.

Sterilizarea instrumentelor medicale, a seringilor, a acelor etc. se face într-o secție de sterilizare centrală, cu autoclavare, împiedicîndu-se astfel și transmiterea virusurilor hepatitice. Pentru sterilizarea unor instrumente medicale, a preparatelor utilizate în oftalmologie și

Scanned with OKEN Scanner

a unor medicamente, se recurge în ultimul timp, la iradierea cu radiații gamma[30].

Aparatele de respirație asistată, de hemodializă, nebulizatoarele etc. se curăță riguros și se sterilizează în autoclave speciale.

O atenție deosebită trebuie acordată *preparării perfect sterile a soluțiilor perfuzabile.*

Igiena aerului este cea mai dificilă în spitale. În sălile de operație, aprovizionarea cu aer filtrat și presiune pozitivă rezolvă această problemă. Pentru restul spitalului, se folosesc: ventilație liberă, expunerea maximă la lumină, raze ultraviolete (efect bactericid și virulicid). Împiedicarea contaminării aerului cu particule de praf încărcate cu germeni de pe pardoseală și din pături se realizează prin folosirea de aspiratoare pentru curățenie și acoperirea integrală a paturilor cu un cearșaf dublu (în formă de sac). Dezinfecția periodică a camerelor prin formolizare constituie o metodă eficace.

4. **Protecția organismelor receptive.** Se folosesc *gamma-globuline* pentru contacții de hepatită tip A și de rujeolă, precum și pentru copii sub 2 ani. Prematurii, sugarii și copiii mici, precum și toți bolnavii cu rezistență scăzută (persoane debile și tratate cu medicații imunosupresive, bolnavi cu agranulocitoză sau cu hipogammaglobulinemie, bătrîni, persoane cu viroze respiratorii) sînt izolați în *camere individuale.*

Un sistem modern de izolare într-un spațiu „lipsit de germeni", chiar într-o cameră comună, este acel al unui *cort* de material plastic și transparent, cu aer filtrat, unde bolnavul primește îngrijiri în condiții speciale de asepsie (vezi fig. 12).

La nevoie, se poate construi un *pavilion steril,* în care totul este steril (cu excepția bolnavilor), inclusiv aerul, care se introduce tot steril printr-un aparat de filtrare a acestuia. În acest pavilion, se izolează bolnavii cu mare receptivitate la infecții: cei tratați cu citostatice[6] sau care au primit transplante de organe.

Măsuri speciale de profilaxie se iau în unitățile de terapie intensivă, de hemodializă și de transplante.

Evitarea spitalizării inutile și prelungite constituie o măsură eficace împotriva „hospitalismului", în general, și a infecțiilor interioare, în special.

Educația bolnavilor în spiritul regulamentului spitalului este indispensabilă, ei trebuie să primească la internare un extras al acestui regulament.

5. **Alte măsuri.** În planul de construcție a spitalului, trebuie să se urmărească ca un obiectiv major, nu numai confortul bolnavilor și o funcționalitate corespunzătoare, dar și *prevenirea infecțiilor interioare.* Rostul încăperilor mici cu 1—3 paturi, cu instalații sanitare separate și delimitarea de circuite sînt determinate, în mare măsură, de necesitatea prevenirii infecțiilor interioare, în sensul de a gîndi și a lucra aseptic. Rolul medicilor față de restul personalului este foarte important, în sensul de a educa nu numai prin cuvinte, ci mai ales prin exemple personale în comportarea lor.

În afară de *evidența corectă a tuturor infecțiilor interioare* de rutină, la ivirea unui caz, fiecare spital trebuie să facă *investigații bacteriologice regulate* asupra stării de contaminare sau de sterilizare a obiectelor, soluțiilor, apei etc., precum și a încărcării bacteriene a aerului[20]. În cadrul inspectoratelor sanitare de stat, a fost propusă recent crearea unor secții de *igienă de spital.*

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. AYLIFFE, G. și colab. — Hospital Infection with Ps. aeruginosa in Neurosurgency, *Lancet*, 1965, *II*, 365.
2. BALȘ, M. — Causes complimentaires qui influence la mortalité au cours du typhus exantematique, *Bull. Soc. méd. Hôp. Buc.*, 1945, 5—7.
3. BREHME, TH. — Mass Deaths of Infants. Rôle og Cross-Infection, *Lancet*, 1948, *II*, 604.
4. BEHR, G. — Skin and Needles, *Lancet*, 1969, *II*, 326.
5. BANKS, C. D. și colab. — Infection from Intravenous Catheters, *Lancet*, 1970, *I*, 443.
6. BODEY, G. — Isolation for the Compromised Host, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, 233, 453.
7. CORNEHL, C., LODENKÄMPER, H. — Hospitalismus auf einer Frühgeborenestation durch Ps. aeruginosa, *Dtsch. med. Wschr.*, 1968, *26*, 1266.
8. CAUL, O. E. și colab. — Cytomegalovirus Infection after Open Heart Surgery, *Lancet*, 1971, *I*, 777.
9. C. D. C. — Neuropathology in Newborn Infants bathed with Hexachlorophene, *Morbidity and mortality*, 1973, 22, 93.
10. CLUFF, L. — Infectious Diseases: a Perspective, *J. infect. Dis.*, 1974, *129*, 86.
11. DASCHNER, E., MARGET, W. — Intensivpflegestation ein Mekka für Bakterien, *Beihefte Z. Klin. Pediat.*, 1973, *70*, 105.
12. DINEEN, P., DRUSIN, L. — Epidemics of Postoperative Wound Infections assoc. with Hair Carriers, *Lancet*, 1973, *II*, 1157.
13. DUCA, EUGENIA — Factori și mecanisme care favorizează apariția infecțiilor cu bacterii și fungi condiționat patogeni, *Microbiologia (Buc.)*, 1972, *17*, 23.
14. DUMITRESCU, V., ROMANESCU, GH. — Infecțiile intraspitalicești, Ed. medicală, București, 1968.
15. EICKHOFF, T. și colab. — Surveilance of Nosocomial Infections in Community Hospital, *J. infect. Dis.*, 1962, *120*, 305.
16. FELSEN, J. și colab. — Inapparent Salmonella Infections in Hospital, *J. Amer. med. Ass.*, 1950, *143*, 1135.
17. GROOSENS, H. și colab. — Nosocomial Outbreak of Campylobacter Meningitis in Newborn Infants, *Lancet*, 1986, *II*, 146.
18. HEWITT, W., SANFORD, J. — Workshop on Hospital-assoc. Infections, *J. infect. Dis.*, 1974, *130*, 680.
19. JOHANSON, W. și colab. — Nosocomial Respiratory Infections with gram-negative Bacili, *Ann. intern. Med.*, 1972, 77, 701.
20. KISS, E. și colab. — Metodele microbiologico-epidemiologice în prevenirea infecțiilor intraspitalicești, *Viața med.*, 1968, *16*, 1141.
21. LAPAGE, S. P. și colab. — Bacteria from Intravenous Fluids, *Lancet*, 1973, *II*, 284.
22. LORIN, V., TOPF, B. — Microbiology of Nosocomial Infections, *Arch. intern. Med.*, 1962, *130*, 80.
23. LUST, M. — La prophylaxie intrahospitalière de l'infection du nourisson et du nouveau-né, *Arch. franc. Pediat*, 1951, 7, 7.
24. MAKI, D., MARTIN, W. — Nationwide Epidemic of Septicemia caused by Infusion Products, *J. infect. Dis.*, 1975, *131*, 267.
25. MAKI, D. și colab. — Infection Control in Intravenous Therapy, *Ann. intern. Med.*, 1973, 79, 867.
26. MEERS, P. D. și colab. — Intravenous Infusion of Contaminated Dextrose Solution, *Lancet*, 1973, *II*, 1189.
27. MANICATIDE, E., HORHOGEA, G. — Aspecte clinico-epidemiol. ale infecțiilor produse de streptococii din grupa B, *Viața med.*, 1975, *22*, 1, 9.
28. MERLE d'AUBIGNE, EVARAUD, R. J. — Evolution du risque infectieux dans la chirurgie orthopedique, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1969, *876*, 739.
29. NESTORESCU, N. și colab. — Cercetări asupra unor infecții stafilococice cu caracter epidemic apărute la nounăscuții dintr-o maternitate, *Microbiologia (Buc.)*, 1956, *1*, 6.
30. PLECEAȘ, M. — Folosirea radiațiilor ionizante în practica dezinfecției, *Igiena (Buc.)*, 1968, *5*, 303.
31. POP, C., CODREANU, V. L. — Infecție cu Ps. aeruginosa într-o maternitate, *Microbiologia (Buc.)*, 1969, *6*, 523.
32. PLATT, R. și colab. — Reduction of Mortality assoc. with Nosocomial Urinary Tract Infections, *Lancet*, 1983, *I*, 893.
33. RIFKIND, D. — Infectious Diseases assoc. with Renal Homotransplantation, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, *189*, 397.
34. SARKANY, I. — Effect of Hexachlorophene on Resident Skin Flora of Newborns, *Lancet*, 1967, *II*, 866.
35. STIMSON, E. și colab. — Infectious Complications after Cardiac Trans-

Scanned with OKEN Scanner

16

ANGINE

Anginele constituie un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamația acută a sistemului faringian, interesînd inelul limfatic al acestuia și, în special, amigdalele palatine; etiologic, sînt determinate de variați agenți patogeni (virusuri, micoplasme, bacterii, fungi).

Inflamația numai a amigdalelor palatine este denumită *amigdalită**. În *anghină***, procesul este mai extins, cuprinzînd amigdalele palatine, întreg orofaringele cu țesutul limfatic al acestuia (inclusiv amigdala faringiană) și uneori lueta, cu o parte din vălul palatin.

FRECVENȚA ȘI IMPORTANȚA ANGINELOR

Morbiditate. Frecvența anginelor este considerabilă, ele putînd ajunge într-o singură țară la cîteva milioane de cazuri pe an. După infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (rinite, laringite, traheite, bronșite), anginele sînt afecțiunile cele mai frecvente. Problema morbidității prin angine depășește cu mult sfera otorinolaringologilor, interesînd tot atît de mult pe interniștii, pediatrii, epidemiologii și specialiștii de boli infecțioase.

Importanța epidemiologică a anginelor este foarte mare, dat fiind marea lor contagiozitate și propagarea în populație, ca de ex.: anginele cu streptococi beta-hemolitici. Anginele sînt mult mai contagioase decît multe boli infecțioase și desconsiderarea izolării și combaterii lor, mai ales în colectivități (copii, școlari, militari, studenți), duce la epidemii întinse de angine.

Importanța clinică. Este importantă diferențierea anginelor bacteriene de anginele virale. Tablouri clinice asemănătoare rezultă în urma tratamentelor cu antibiotice (faringite micotice) sau după intoxicații prin unele medicamente toxice sau caustice și în variate boli de sînge (agranulocitoză, leucemie). Anginele survin și ca o manifestare importantă a unor boli infecțioase generale (scarlatină, mononucleoză infecțioasă, difterie).

Anginele cointeresează întregul organism, punînd în pericol sănătatea și viața bolnavului, nu numai prin

---

* *Tonsilitis.*

** *Sore throat* (engl.) echivalent cu termenul de *faringită.*

acuitatea simptomatologiei locale (de ex., în anginele flegmonoase), dar și prin tendința invazivă a infecției în restul organismului, generînd septicemii sau/și toxemii grave (difterie, scarlatină). *Orice anghină trebuie privită ca un proces care depășește cadrul local, interesînd prin potențialul ei patogenic întregul organism* (fig. 30).

din simptomatologia generală a anginei, a componentei toxice generale este foarte importantă în practică, deoarece permite orientarea în timp spre o boală infecțioasă severă (difterie sau scarlatină toxică sau toxico-septică).

c) *Manifestări de infecție de focar.* Tipul de infecție de focar poate fi realizat de o amigdalită cronică, cu

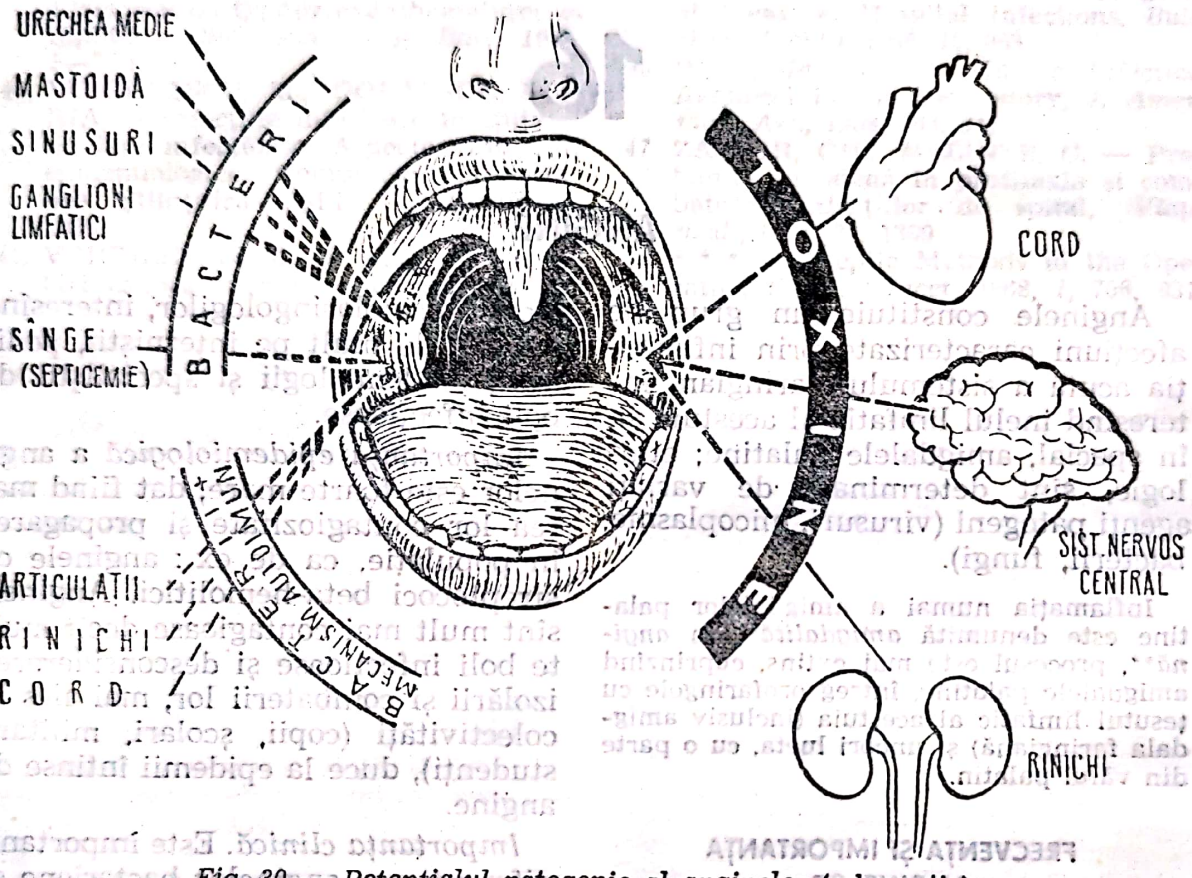


Fig. 30 — Potențialul patogenic al anginelor (schematic).

Anginele pot determina:

a) *Infecții cu caracter invaziv în organism,* prin extindere loco-regională (otite medii, mastoidite, sinuzite, adenite supurate etc.) sau prin pătrunderea sanguină (septicemii).

b) *Efecte toxice la distanță,* prin pătrunderea de *exotoxine* în sînge de la nivelul anginei (difterie, scarlatină). Leziunile toxice la distanță afectează: miocardul, rinichiul, sistemul nervos, uneori și ficatul. Descifrarea, aspect local puțin alarmant, dar cu fenomene morbide la distanță, persistente și uneori severe (boală reumatismală, nefrită), care nu dispar pînă ce focarul infecțios nu este eliminat din organism. Focarele amigdaliene de acest tip trebuie decelate prin examen O.R.L. atent, deoarece simplul examen vizual poate să arate un aspect normal al amigdalelor în timp ce criptele lor profunde sînt pline de puroi.

Clasificarea etiologică a anginelor

Agent cauzal	*Tablou clinic*	*Caractere epidemiologice Frecvență*
1	2	3
Virusuri		
Adenovirusuri (32 de tipuri) Tipurile 1—7, 14, 21 sînt cele mai implicate	Faringită catarală Adenofaringoconjunctivită	Epidemii frecvente în colectivități de copii Infecții latente (amigdaliene, adenoidiene)
Enterovirusuri		
Coxsackie (30 de tipuri) Tipurile: A (2, 3, 5, 6, 8, 10) și B (2, 3, 4, 5) sînt cele mai implicate	Faringită veziculoasă (herpangină) Faringită catarală	Frecventă Uneori epidemii
ECHO (32 de tipuri) 4, 5, 7, 8, 9, 11, 19, 20, 25	Faringită catarală	Frecvență variabilă
Virusul polio (3 tipuri)	Faringită catarală	Rară astăzi În epidemii altădată
Mixovirusuri		
Gripal (A, A_1, A_2, B, B_1, B_2, C)	Faringită catarală	Sporadic În epidemii
Paragripale (4 tipuri)	Faringită catarală (frecvent asociată cu laringotraheobronșită)	Frecvență variabilă
Urlian	Faringită catarală	Ca manifestare în cursul bolii urliene
Rujeolic	Faringită eritematoasă, difuză, cu pete hemoragice (aspect pichetat)	Ca manifestare în cursul rujeolei
Rinovirusuri (peste 80 de tipuri)	Faringită + coriză	Frecvent în epidemii
Herpetic	Angină herpetică (buchet de vezicule ulcerate; contur policiclic)	Nu prea rară (4—5%)[16]
Virusul varicelic	Faringită catarală Uneori vezicule erodate, rapid ulcerate	Manifestare locală în cursul varicelei
Virusul variolic	Faringită Elemente eruptive ulcerate	În cadrul variolei
Virusul rubeolic	Faringită catarală discretă	Enantem în cadrul bolii
Virusul febrei aftoase	Ulcerații rotunde cu fund cenușiu, foarte dureroase	Boală contagioasă a rumegătoarelor
Virusul Epstein-Barr	Angină catarală sau pseudomembranoasă (aspect difteroid)	Mici focare epidemice în colectivități de tineri Sporadic
Mycoplasma		
M. pneumoniae *M. hominis*	Faringită eritematoasă (însoțită uneori, de simptome ale căilor respiratorii)	Frecventă la copil La adulți 30%

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3
Chlamydia		
Chl. trachomatis	Faringită eritematoasă	
Bacterii		
Streptococi		
Str. beta-hemolitici grup A (peste 50 de tipuri)	Angină (eritematoasă, pultacee, ulceronecrotică) Flegmon amigdalian	Foarte frecventă (25—30% din angine)[16] Epidemii în colectivităţi de adulţi şi tineri
Str. pneumoniae	Faringită Amigdalită	Frecvenţă variabilă Des saprofiţi
Str. viridans	Faringită Amigdalită	Rară Pot cauza endocardite
Str. zooepidemicus (grup C)	Angine cu potenţial nefritogen (30%)	Epidemii prin lapte (mastite bovine)
Stafilococ auriu (patogen)	Faringită Amigdalită pultacee	Relativ frecventă Frecventă (20—25%) Stare de purtător
Meningococ	Faringită eritematoasă	Frecvenţă variabilă Epidemii uneori în colectivităţi de copii şi tineret
Corynebacterium diphteriae	Angină diferică cu false membrane, malignă, eritematoasă	Rară astăzi (populaţie imunizată) Stare de purtător variabilă
Haemophilus influenzae	Faringită (însoţită uneori de simptome respiratorii)	Frecvenţă variabilă
Klebsiella	Faringită	Rară
Listeria	Angină	Rară
Bacteroides funduliformis	Angină ulceroasă sau ulcerogangrenoasă cu evoluţie severă	Rară
Clostridium spp.	Idem	Rară
Salmonella typhi	Angină Duguet (exulceraţii ovalare, indolore, pe amigdale sau pe stîlpii amigdalieni)	În cadrul febrei tifoide (rar)
Bacillus anthracis	Cărbune amigdalian (amigdalită ulceronecrotică)	Excepţional de rar
Mycobacterium tuberculosis	Amigdalită ulceroasă (însoţită de regulă de laringită tuberculoasă)	Foarte rară
Spirochetalae		
Asociere fuzospirilară	Angină ulceromembranoasă, frecvent unilaterală (Plaut-Vincent)	Sporadic Rar contagiuni familiale
Treponema pallidum	Sifilis primar amigdalian cu adenopatie satelită Manifestări de sifilis secundar (plăci mucoase)	Excepţional de rar

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XLIII

1	2	3
Fungi		
Candida albicans	Faringită cu depozite alb-cenușii (însoțită de stomatită)	După tratament cu antibiotice cu spectru larg La debilitați și cașectici
Leptothrix	Pharingitis keratosa punctata (excrescențe albicioase și persistente pe amigdale și faringe)	Foarte rară

La sugar, inflamația acută și subacută a țesutului adenoidal din nazofaringe (amigdala Luschka) constituie un tablou frecvent de adenoidită (angină retronazală), care poate explica unele stări febrile prelungite, cu stare generală bună, ale sugarului.

ETIOLOGIE

Anginele pot fi provocate de agenți infecțioși foarte numeroși și variați (tabelul XLIII).

Ponderea cu care intervin diverși agenți etiologici în etiologia anginelor diferă după vîrsta persoanelor afectate, sezon, epidemii și distribuția geografică a variaților agenți. La copiii mici, *virusurile* sînt cauza predominantă[13], în special adenovirusurile. La sugarii cu rezistență scăzută, etiologia poate fi *micotică (Candida albicans)*. Într-o colectivitate de studenți, s-au izolat în faringite virusuri în 38%, streptococi beta-hemolitici grup A în 26,3%, streptococi + virusuri în 7,4% din cazuri[10]. La copiii sub 3 ani, etiologia streptococică este absentă[1] sau rară. La vîrsta școlară și la adolescenți, incidența etiologiei streptococice crește mult în angine (peste 30% din totalul anginelor). Într-un studiu pe 525 copii cu angine, streptococii beta-hemolitici grup A au fost izolați în 35% din cazuri[18]. Proporția variază între 18,6%[17] și 43% (după situații epidemice), ceea ce situează *streptococii beta-hemolitici grup A, ca etiologia cea mai frecventă a anginelor.*

Prezența unor faringite virale crește frecvența etiologiei streptococice (asociată cu virusurile). *Mycoplasma* a fost izolată la 10% din elevii cu faringită[11]; s-a evidențiat serologic o infecție activă cu *Chlamydia* și *Mycoplasma* la 30% din adulții cu faringită acută[16].

Diverși *coci patogeni* (stafilococi, pneumococi, meningococi) produc angine cu aspect comun (eritematoase sau pultacee), ca și unii *bacili grampozitivi* și *gramnegativi.*

Asocierea fuzospirilară și *fungii (Candida, Leptothrix)*[12] produc angine, îndeosebi în condiții de scădere a rezistenței generale.

PATOGENIE

După *condițiile de apariție,* anginele se pot împărți în mai multe categorii:

a) *Angine primare.* Infecția este exogenă, poarta de intrare fiind aeriană și mult mai rar digestivă (de ex., lapte contaminat cu streptococi beta-hemolitici). Bacteriile saprofite din flora normală a cavității nazofaringiene și bucale (streptococi, stafilococi, pneumococi), în condiții de scădere a rezistenței locale și generale organismului (oboseală, expunere prelungită la frig, boli anergizante, îndeosebi virale) pot genera angine. Infecții virale ale căilor respiratorii

Scanned with OKEN Scanner

superioare deschid numeroase porți de intrare pentru suprainfecții bacteriene: streptococii beta-hemolitici au fost izolați în 27% din cazuri, la bolnavi cu infecții virale ale căilor respiratorii superioare, în timp ce starea de purtător de streptococ era numai de 7% în aceeași populație[10].

b) Anginele pot să apară ca o *manifestare majoră*, în cadrul simptomatologiei unor *boli infecțioase cunoscute* (difterie, scarlatină, mononucleoză infecțioasă).

c) Anginele din cursul unor *boli de sînge* (panmieloftizie, agranulocitoză, leucemie), sub formă de angine ulceronecrotice, cu miros fetid, însoțite de hemoragii, de anemie și cu evoluție gravă, reprezintă deseori prima manifestare a acestor boli; sînt produse de bacterii saprofite, din cauza scăderii rezistenței antiinfecțioase, locale și generale (lipsa granulocitelor sau aplazia completă a măduvei osoase).

d) Angine de natură *endogenă* mai pot surveni ca rezultat al scăderii rezistenței locale, prin iritații sau leziuni ale mucoasei faringiene din cauza unor substanțe chimice, caustice sau iritante (badijonări „terapeutice", ingestii incidentale) sau eliminării unor medicamente (bismut, mercur, iod) prin mucoasa bucofaringiană.

Orice factor care duce la uscăciunea extremă a mucoasei (toxină botulinică, atropina, deshidratare etc.), favorizează apariția de angine, determinate de microorganismele saprofite sau exogene.

TABLOU CLINIC

Faringita virală. Aspectul cel mai obișnuit este de *eritem faringian*, extins și pe *amigdale* și *văl: faringită eritematoasă* sau *catarală*. Eritemul este de un roșu mai puțin intens, în comparație cu angina (faringita) streptococică și deseori este presărată cu puncte mai intens roșii, uneori hemoragice (aspect „pichetat").

În *herpanginâ* (virusuri Coxsackie) și în *angina herpetică*, pe un fond eritematos, apar *vezicule* cu tendință la ulcerații: *faringită veziculoasă*.

Adenita regională, deseori prezentă (în adenoviroze) este discretă, cu excepția anginelor determinate de virusuri limfotrope (mononucleoză infecțioasă, rubeolă).

Simptomele locale (senzație de iritație dureroasă și uscăciunea neplăcută) sînt mai ușoare decît în faringitele bacteriene. Exsudatul apare mai rar decît în anginele bacteriene, mai ales sub formă de mucozități.

Manifestările generale sînt moderate, durata afecțiunii este scurtă și cu tendință la vindecare spontană.

Cele mai multe probleme se pun atunci cînd se adaugă *suprainfecția bacteriană*. Ca și în virozele respiratorii, perioada pur virală a bolii poate fi urmată de o fază bacteriană, prin exacerbarea florei bacteriene comensuale, favorizată de infecția virală. Astfel de *faringite mixte* (virale și bacteriene) se întîlnesc deseori în practică; faza bacteriană trebuie decelată la timp și tratată în consecință.

Angina (faringita) bacteriană. *Angina roșie* sau *eritematoasă* se prezintă ca un *eritem intens* („ca flacăra"), difuz. *Angina pultacee* sau, mai corect, *eritematopultacee* prezintă puncte albe de exsudat presărate pe eritemul intens. *Angina pseudomembranoasă* (aspect difteroid) prezintă un exsudat alb, care acoperă toată suprafața amigdalelor (în cazul difteriei, pseudomembranele depășesc zona amigdalelor). *Angina ulceronecrotică* prezintă ulcerații și necroze. *Ganglionii regionali* sînt măriți de volum și dureroși (uneori supurează sau fac periadenită). Limfadenitele cervicale

acompaniază obligatoriu anginele bacteriene.

Durerile spontane sînt destul de intense, agravate de deglutiție. Durerile sînt violente și chinuitoare în *flegmonul periamigdalian*, care se însoțesc și de *trismus*. Inflamația puternică cu edem poate duce la strîmtorarea istmului faringian cu *disfagie* (imposibilitate de alimentare), *dispnee* (chiar sufocație). Vocea are un caracter nazonat. Deseori, apare o salivație abundentă, iar în cursul anginelor ulceronecrotice și gangrenoase, cavitatea bucală exală un miros fetid.

Manifestările generale sînt intense. Febra este mare (39—40%), însoțită de frisoane, dureri musculare, cefalee. Apariția unei stări toxice cu greață, vărsături, cefalee intensă, prostrație și alte fenomene nervoase constituie simptome revelatoare ale unei angine toxice (difterie, scarlatină).

CLASIFICAREA ANGINELOR DUPĂ ASPECTUL CLINIC

După *aspectul local*, anginele sînt împărțite în 3 categorii: *angine roșii* (eritematoase), *angine albe* și *angine ulceronecrotice*. Fiecare categorie cuprinde angine de etiologie variată (virale, bacteriene sau de altă natură). Diagnosticul de angină eritematoasă sau de angină albă este nesatisfăcător pentru profilaxie și terapeutică, necuprinzînd nici o indicație asupra etiologiei[3].

În cadrul acestor categorii, medicul se poate orienta întrucîtva în modul următor:

— *Anginele (faringitele) roșii* pot fi provocate atît de virusuri, cît și de bacterii (mai ales streptococ beta-hemolitic grup A).

— *Anginele albe* sînt determinate în majoritatea cazurilor de streptococ beta-hemolitic grup A (angină pultacee) sau pot avea o etiologie mai deosebită (difterie, mononucleoză infecțioasă).

— *Anginele ulceronecrotice* sînt angine grave, cu germeni de o mare putere invazivă și histotoxică (scarlatină toxicoseptică) sau reprezintă o manifestare locală a unor boli de sînge.

Angine roșii *(eritematoase).* În etiologie, sînt implicate variate *virusuri* (vezi tabelul XLIII) și *streptococi beta-hemolitici grup A.*

Angina flegmonoasă prezintă un tablou grav, putînd lua aspectul de *flegmon amigdalian (periamigdalian).* Procesul este determinat de coci patogeni, în special de *streptococ beta-hemolitic grup A*, și constă dintr-o inflamație puternică a amigdalei și a țesutului învecinat (cel mai adesea unilaterală), cu edem intens mucos și submucos. Tumefacția amigdalei este atît de mare, încît proemină spre linia mediană, apropiindu-se de peretele opus și trăgînd leuța de acea parte.

Debutul este brusc, cu frison și febră mare (39—41°). *Durerile* sînt puternice, insuportabile, spontane și exagerate la înghițit (disfagie), cu iradieri spre ureche. *Ganglionii limfatici* regionali sînt măriți și dureroși. Bolnavul are dificultăți la mișcările de deglutiție, care se fac cu prețul unor dureri chinuitoare. Timbrul vocii este nazal și șters, caracteristic. Respirația devine dificilă, iar prin propagarea edemului spre glotă, bolnavul se poate sufoca. Un *trismus* puternic și o salivație abundentă însoțesc tabloul descris. Evoluția se face rapid către supurație, tumefacția flegmonoasă devine fluctuentă (abces amigdalian ori/și periamigdalian), cu tendință de a se deschide spontan (evacuarea unui val de puroi, care umple gura bolnavului sau îl poate sufoca dacă intră în căile respiratorii). Nu se va aștepta deschiderea

Scanned with OKEN Scanner

spontană a flegmonului, mai ales la copil, care se poate sufoca în somn, ci se va proceda la *puncția* și *extragerea puroiului* sau la *deschiderea chirurgicală* la nivelul fluctuației maxime (uneori flegmonul este deschis chiar cu degetul, în cursul manevrei de decelare a fluctuației).

Deși starea generală a bolnavului este gravă și pot surveni accidente mecanice, respiratorii, totuși *prognosticul* flegmonului amigdalian este astăzi mai favorabil, dacă este deschis la timp și tratat concomitent cu *penicilină G*, în doze mari.

Inflamația acută a amigdalei nazofaringiene (adenoidită, angină retronazală, inflamația vegetațiilor adenoide), cu tablou clinic caracteristic, survine deseori ca o afecțiune izolată la copilul mic în primii ani de viață. Boala evoluează cu *febră* remitentă, durabilă, cu disfagie moderată, voce intens nazonată, *dureri* iradiate în urechea corespunzătoare, *secreție purulentă nazală*. Respirația se face numai pe gură (întredeschisă continuu), iar somnul este agitat, cu sforăituri. Sugarul nu poate suge. În fundul gîtului, nu se observă nimic patologic obiectiv. *Rinoscopia posterioară* arată țesutul limfatic al rinofaringelui inflamat (roșu, tumefiat, acoperit cu mucozități și depozite purulente). Deseori, o stare febrilă la copilul mic este provocată de inflamația țesutului limfatic al nazofaringelui. Se complică adesea cu *otită* medie supurată și *mastoidită*.

Angine albe. Acestea prezintă exsudat sau false membrane.

Angina pultacee (cu puncte albe) sau *eritematopultacee* este cea mai frecventă, fiind produsă, de cele mai multe ori, de *streptococ betahemolitic grup A* sau de alți coci piogeni (pneumococi, stafilococi) și mai rar de virusuri. Pot prezenta 2 aspecte:

— *angina foliculară*, cu inflamația foliculilor limfatici amigdalieni, care proemină la suprafața amigdalelor (puncte cenușii gălbui);

— *angina lacunară* sau *criptică*, cu depozite albe înfipte în cripte (dopuri de puroi), care prin apăsare ies la suprafața amigdalei roșii și tumefiate. Punctele albe pot conflua adeseori, simulînd o falsă membrană, care este friabilă și se desprinde ușor, fără ca suprafața amigdalei să sîngereze și fără să depășească stîlpii amigdalieni.

Angina pultacee se însoțește de *adenopatii regionale* dureroase, *febră*. Evoluția este favorabilă, de cîteva zile.

Un aspect particular de „angină albă" îl prezintă *micozele faringiene: candidozele, actinomicoza* și *pharingitis keratosica punctata*, aceasta din urmă fiind cauzată de *Leptothrix (Streptomyces albus)*. Candidoza prezintă depozite albicioase cenușii, invadînd și mucoasa bucală. Infecția cu *Leptothrix* rămîne localizată pe amigdale, sub formă de angină cronică, cu depozite cretacee, albe dure, proeminînd din cripte („capete de cui" sau „creste de cocoș"). Aceste depozite se extrag greu cu pensa, fiind deosebit de persistente (vezi fig. 31). Diagnosticul se asigură prin frotiuri și culturi pe medii anaerobe[12].

Angina diferică, aspectul faringian realizat de *ingestia de caustice*, ca și *aspectul după amigdalectomie* se situează tot în cadrul anginelor albe.

Angine ulceronecrotice. *Angina ulceronecrotică* (Henoch) este o formă gravă de angină, care însoțește adesea o scarlatină severă. Pe amigdale sau în vecinătatea lor, apar *ulcerații* adînci neregulate, acoperite cu *depozite* cenușii sau cu *false membrane*. Formarea ulcerațiilor este precedată de apariția unor pete albicioase (ca și cum mucoasa ar fi fost atinsă cu un caustic), care reprezintă o zonă de necroză. Ulcerațiile progresează în

suprafață și în adîncime, putînd produce *perforații* ale amigdalelor, ale stîlpilor amigdalieni sau ale luetei și chiar deschiderea în vasele sanguine. Acest tip de angină este însoțit, de obicei, de septicemie. Bolnavul are o *salivație abundentă*, gura exală un

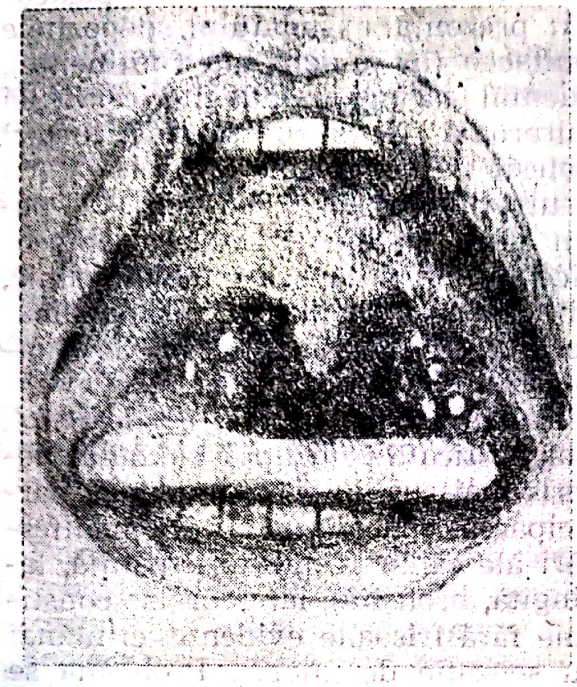


Fig. 31 — Angină cu Leptothrix. Depozite cretacee în „capete de cui".

miros fetid, adenopatia regională este pronunțată, iar starea generală este *gravă*. Anginele ulceronecrotice sînt produse de streptococi beta-hemolitici extrem de virulenți, uneori în asociere cu germeni anaerobi.

Angina gangrenoasă este *extrem de gravă*, prezentînd: *necroze* întinse și *ulcerații* adînci (avînd fundul acoperit cu depozite murdare, negricioase sau hemoragice), *adenopatie satelită considerabilă* („gît proconsular"), sialoree, fetiditate extremă, stare generală foarte gravă. Evoluția este *letală*, în lipsa unui tratament eficace și precoce cu antibiotice. Agenții cauzali sînt germeni *anaerobi* (*Bacteroides funduliformis, Clostridium* spp.)..

Alte angine cu aspect ulcer os (cu ulcerații superficiale și evoluție benignă): *angina herpetică, herpangina* (determinată de virusul Coxsackie tip A), *angina Duguet* (în febra tifoidă). Angine severe de tip ulceros survin în *boli de sînge*, în *tuberculoza faringiană* și prin suprainfecții în *neoplasme* amigdaliene și faringiene.

Angina fuzospirilară (fuso-spirochetosis), descrisă de Plaut și Vincent, este o *angină ulceromembranoasă*, de obicei unilaterală, cu miros fetid și cu un grad de contagiozitate evident, mai ales în aglomerații și în lipsa de igienă[2]. Agenții cauzali sînt bacili gramnegativi asociați cu spirili grampozitivi.

COMPLICAȚII

Complicațiile anginelor sînt numeroase și variate (vezi și fig. 30).

Complicații precoce. *Sinuzitele, otitele medii supurate* și *mastoiditele* sînt printre cele mai frecvente. Chiar faringitele discrete, însă repetate, se pot însoți de un „catar tubar", cu inflamație cronică și scăderea acuității auditive. *Limfadenitele supurate* („buboane"), adesea cu periadenite durabile, prezintă o duritate lemnoasă, cu evoluție dificilă (astăzi mult mai rar). Propagarea infecției spre planșeul bucal poate duce la formarea unui *flegmon* cu evoluție severă (vechea „angina Ludovici").

Prin propagarea sanguină a infecției, se pot produce tromboflebite regionale, *nefrite în focar* și *septicemii*.

Complicații tardive. Acestea apar după 2—4 săptămîni de la debutul anginei. Cele mai importante sînt acelea care urmează anginelor cu streptococi beta-hemolitici[15] („sindromul postanginos" sau „boala poststreptococică"):

— *Boala reumatismală* (reumatismul articular acut, reumatismul Bouillaud), cu potențial important de

Scanned with OKEN Scanner

afectare a endocardului și a miocardului, survine în cel puțin 3% din cazurile de angină streptococică. În același cadru și cu același potențial patogen, poate surveni și *coreea minoră*.

— *Glomerulonefrita acută difuză* are o frecvență variabilă, în funcție de epidemii și de tipul predominant de streptococ beta-hemolitic (tipuri „nefritogene", ca serotipul 12 și altele), precum și streptococii nefritogeni din grupul C *(Str. zooepidemicus)*[7, 8].

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al unei angine constituie o problemă importantă în practică, avînd mari implicații terapeutice și profilactice. În mod deosebit, se va ține seama de următoarele:

a) *examenul fundului de gît* (clinic și de laborator, la nevoie) este obligatoriu la orice bolnav, indiferent dacă acesta acuză sau nu dureri în gît;

b) *orice angină trebuie elucidată etiologic*, prin utilizarea datelor clinice, de laborator și epidemiologice;

c) o problemă esențială este *diferențierea dintre o angină virală și una bacteriană*, cu precizarea agentului etiologic pentru cea din urmă;

d) *depistarea anginelor cu streptococ beta-hemolitic grup A* este foarte importantă, dat fiind potențialul lor epidemiologic de a genera complicații tardive;

e) *angina difterică* (inclusiv formele atipice) trebuie diagnosticate precoce;

f) *anginele ulceronecrotice* trebuie considerate cu multă atenție, atît ca diagnostic etiologic, cît și ca terapeutică intensivă.

Diagnosticul diferențial dintre o angină *bacteriană* și una *virală* este dificil, dar foarte important. În această privință, nu există nici un criteriu clinic decisiv pentru diferențiere, dar pe baza mai multor criterii reunite, se poate pune un diagnostic de mare probabilitate. Examenele de laborator bacteriologice sînt cele care conferă siguranță și care trebuie folosite totdeauna[3].

Pentru o *angină bacteriană* pledează: prezența exsudatului, depozitele pultacee (în puncte sau confluente), edemul faringian, adenita cervicală dureroasă, febra cu frisoane, uneori peteșii pe tegument, leucocitoză (cu neutrofilie) peste 10 000/mm^3. Cel puțin 30—40% din anginele streptococice nu prezintă acest tablou clinic, ci acela al unei faringite eritematoase, dar cu același potențial de complicații.

Anginele (faringitele) virale pot fi diagnosticate prin lipsa tabloului descris mai sus, la care se adaugă participarea concomitentă de manifestări ale căilor respiratorii (rinită, laringită, bronșită), iar febra se constituie fără frisoane evidente, ci numai cu senzație de „fiori". Problema se complică însă cînd peste o faringită virală se adaugă o suprainfecție bacteriană, cu germeni patogeni.

Examenele de laborator sînt indispensabile pentru elucidarea diagnosticului etiologic al unei angine. Se vor efectua cel puțin următoarele analize:

1. *Examenul bacteriologic al exsudatului faringian*, efectuat prin frotiuri și culturi pe medii variate (agar-sînge, agar-șocolată, medii cu ser coagulat sau cu telurit, medii pentru anaerobi).

2. *Hemograma*. Îndeosebi numărul leucocitelor și formula leucocitară clarifică unele boli infecțioase cu modificări sanguine caracteristice (mononucleoză infecțioasă, rubeolă, boală de sînge).

3. *Examene repetate de urină*, pentru decelarea oricărei atingeri renale.

Aceste examene obligatorii se pot completa, după caz, cu: examene serologice diverse (reacţia Paul-Bunnel, ASLO reacţii serologice pentru lues, etc.), examene micologice şi virusologice.

TRATAMENT

La domiciliu, ca şi în spital, *anginele vor fi izolate,* dat fiind marea lor contagiozitate.

Tratament local. Gargara cu soluţii emoliente şi călduţe (ceai de muşeţel, flori de nalbă) este extrem de binefăcătoare, nu numai pentru acţiunea de îndepărtare a depozitelor, dar şi pentru acţiunea favorizantă asupra cicatrizării. Nu trebuie folosite antiseptice iritante pentru mucoasă şi nici aplicaţii locale cu albastru de metilen sau cu sulfamide.

Dezinfectantele bucofaringiene *(Faringosept)* se folosesc în cazurile netratate cu antibiotice, avînd o acţiune bacteriostatică faţă de streptococi, pneumococi etc.

Se mai pot folosi: prişniţe cervicale, medicaţii cu rol de creştere a rezistenţei generale (vitamina C), substanţe cu rol de proteinoterapie nespecifică (*Polidin,* Omnadin), antipiretice, analgezice.

Tratament etiologic. Dintre antibiotice *penicilina* (G sau V) rămîne pe primul plan ca cea mai utilă[12]. Tratamentul antimicrobian trebuie instituit numai în anginele bacteriene şi îndeosebi în cele streptococice, în anginele ulceronecrotice şi în cazurile de angine mixte (prin suprainfecţii bacteriene). În difterie, pe lîngă antibiotice, tratamentul etiologic cuprinde şi serul antidifteric (antitoxină).

În practică, peste 60% din faringitele virale primesc un tratament (inutil) cu penicilină[9] sau cu alte antibiotice, iar numai 72% dintre anginele streptococice sînt tratate cu penicilină[10]. Tendinţa în exces este observată mai ales în pediatrie, unde aproape orice copil cu faringită este supus antibioticoterapiei, ceea ce înseamnă: selectarea de germeni rezistenţi, efecte secundare din partea antibioticelor şi cheltuieli inutile.

O problemă dificilă este intervenţia la timp cu antibiotice într-o suprainfecţie bacteriană sau în complicaţiile bacteriene, survenite în cazul unor viroze respiratorii.

Terapia cu antibiotice este sigur indicată[7], îndeosebi în anginele cu *streptococ beta-hemolitic grup A,* în care antibioticul de elecţie este *penicilina* G sau V, utilizîndu-se scheme asemănătoare ca durată pentru toate infecţiile produse de aceşti germeni (angină, scarlatină, erizipel) şi prin care se asigură o penicilinemie de cel puţin 10 zile. Se poate începe cu *penicilină G,* apoi se continuă oral cu *penicilină V* şi se încheia cu penicilină depozit de tip *benzatinpenicilină (Moldamin),* care menţine un titru durabil de penicilinemie.

Există variate scheme, dar condiţia esenţială este menţinerea unei penicilinemii prelungite de 10 zile. Pentru angine medii şi uşoare se începe cu o injecţie de *penicilină G* 400 000 U.I. şi, după 4 ore, se administrează *benzatinpenicilină (Moldamin),* 600 000 (la copii), 1 200 000 U.I. (la adulţi), care se repetă a 7-a şi a 14-a zi.

Alte scheme: *procainpenicilină (Efitard),* în prima zi, apoi *penicilină V,* timp de 10 zile sau *benzatinpenicilină (Moldamin),* repetat la 7 şi 14 zile.

Tratate astfel, anginele streptococice nu mai sînt urmate de complicaţii tardive. Folosite pe o durată mai scurtă, tratamentul cu penicilină nu mai realizează profilaxia acestor complicaţii şi nici nu se obţine în mod constant efectul de „ste-

rilizare" a faringelui față de streptococul beta-hemolitic. Cu o schemă de numai 4 zile, s-a constatat că în 33—40% din cazuri, streptococul beta-hemolitic a persistat în faringe[17]. Încercînd diferite scheme de penicilinoterapie, pe 400 de copii, Bass și colab.[5] au obținut cele mai bune rezultate cu: *procainpenicilină*, o fiolă intramuscular, și o injecție de *benzatinpenicilină*.

La persoanele cu reumatism sau cu leziuni renale în antecedente, sau cu predispoziție reumatică, se continuă cu administrarea regulată de *benzatinpenicilină (Moldamin)*, la 2—4 săptămîni, timp de luni și chiar ani.

La persoanele sensibilizate la penicilină, se utilizează *eritromicina (Eritromicina propionil)*. Cu o doză de 20—30 mg/kilocorp/zi (divizată în 2 prize, la 12 ore, pe cale orală), s-au obținut rezultate excelente: vindecări și sterilizare de streptococ pînă la 94%[2, 19]. Administrarea locală de penicilină nu este eficace și a fost abandonată. Sulfamidele nu se folosesc în tratamentul anginelor. Eritromicina este activă și în faringitele cu *Mycoplasma* sau cu *Chlamydia*[16].

Anginele micotice se tratează cu antifungice: *nistatină (Stamicin)* sau *clotrimazol* (Canesten), în aplicări locale.

O regulă importantă este de a extinde *supravegherea bolnavilor timp de 4 săptămîni* (examene clinice, inclusiv tensiunea arterială, și de laborator: V.S.H., urină).

EPIDEMIOLOGIE ȘI PROFILAXIE

Anginele virale și cele bacteriene pot realiza epidemii întinse, mai ales în colectivități (copii, școlari, adolescenți, militari). *Transmiterea* se realizează *pe cale aeriană* și, excepțional, *pe cale digestivă* (alimente, îndeosebi lapte contaminat).

Măsuri profilactice curente:

— *Depistarea și izolarea surselor de infecție.* Anginele cu streptococ beta-hemolitic grup A sînt cele mai redutabile epidemiologic; orice caz de angină trebuie să fie tratat în condiții de izolare.

— *Combaterea căilor de transmitere* se realizează prin dezinfecția aerului, a rufăriei și a tuturor obiectelor contaminate.

— *Protecția masei receptive:* gammaglobuline, vaccinuri, antibiotice și creșterea rezistenței generale. Profilaxia cu antibiotice a anginelor trebuie concepută ca o metodă selectivă, rezervată pentru anumite cazuri de contacte individuale sau contacți din grupe sau colectivități mici și închise.

BIBLIOGRAFIE

1. ALPERT, J. și colab. — Failure to isolate Streptococci from Children under 3 Years with Exsudative Tonsillitis, *Pediatrics*, 1966, *38*, 663.
2. BALTEANU, I., BOTEZ, M. — Sur une épidemie de stomatite ulceromembraneuse, *Bull. Soc. méd. Hôp. Buc.*, 1945, *8—10*, 5.
3. BALȘ, M., BOTGROS, V. — Diagnosticul și tratamentul anginelor, *Viața med.*, 1961, *6*, 313.
4. BRUMFITT, W., SALTER, H. — Treatment of Acute Sore Throat with Penicillin, *Lancet*, 1957, *I*, 8.
5. BASS, J. și colab. — Streptococcal Pharyngitis in Children, *J. Amer. med. Ass.*, 1976, *235*, 1112.
6. DERRICK, C., DILLON, H. — Erytromycin Therapy for Streptococcal Pharyngitis, *Amer. J. Dis. Child.*, 1976, *130*.
7. DUCA, EUGENIA și colab. — A new Nephritogenic Streptococcus, *J. Hyg., Comb.*, 1969, *67*, 691.
8. DUCA, EUGENIA și colab. — Studiul unei epidemii de angine complicate cu glomerulonefrite determinate de streptococ grup C, *Viața med.*, 1969, *16*, 1345.
9. DENIG, H., SCHMID, S. — Soll die akute Angina mit Penicillin behandelt werden? *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, *43*, 1126.
10. EVANS, A., DICK, E. — Acute Pharyngitis and Tonsillitis in University

of Wisconsin Students, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, *190*, 699.
11. GLEZEN, P. W. și colab. — Group A Streptococci, Mycoplasma and Viruses Assoc. With Acute Pharingitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, *202*, 455.
12. GOLĂESCU, MARIA, MERMEZAN, ELENA, BURCEA, HELGA — Infecția cu Leptothrix. *Viața Med.*, 1977, 9, 411.
13. HOLZEL, A. și colab. — Virus Isolation From Throats of Children, *Brit. med. J.*, 1965, *1*, 614.
14. LOVANOVA, V. G. — Sensibilitatea la antibiotice a cocilor izolați din angine, *Zh. Mikrobiol (Mosk.)*, 1960, 7, 69.
15. MARCENKO, V. I. și colab. — Autoantigenele din țesuturile amigdaliene umane în amigdalita cronică. *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)*, 1961, *4*, 50.
16. McDONALD, CL. și colab. — A controlled Trial of Erytromicin in Adults with Non-streptococcal Pharingitis, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 1093.
17. OLARU, M. și colab. — Incidența anginelor streptococice și eficiența tratamentului în ambulatoriu, *Clujul med.*, 1973, *3*, 539.
18. ROSS, P. W. și colab. — Sore Throat in Children: its Causation and Incidence, *Brit. med. J.*, 1971, *2*, 624.
19. SHAPERA, R. și colab. — Erythromycin Therapy, twice daily, for Streptococcal Pharyngitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, *226*, 531.

17

SEPTICEMII

CARACTERIZARE ŞI PRECIZĂRI DE TERMENI*

Prin *s e p t i c e m i e*, se înţelege o anumită modalitate evolutivă a unei infecţii bacteriene, sub forma unei boli infecţioase generale (sistemice), caracterizată prin:

— o *poartă de intrare* a infecţiei;

— existenţa unui *focar septic*, unde germenii microbieni se multiplică şi sînt revărsaţi continuu sau intermitent în sînge, împreună cu exo- şi endotoxinele;

— prezenţa persistentă de *germeni în sînge;*

— prezenţa, de regulă, de *metastaze septice;*

— *manifestări generale grave* (febră mare, fenomene nervoase şi erupţii cutanate);

— *evoluţie* neregulată şi gravă, cu *mortalitate mare*, tendinţa la vindecare naturală fiind excepţională (în lipsa instalării imunităţii).

Septicemia este o boală infecţioasă, cu o *mare diversitate etiologică*, putînd constitui expresia clinică a unor variate infecţii bacteriene (sau rar fungice). Septicemia se deosebeşte de boala infecţioasă cu caracter ciclic (febra tifoidă, tifosul exantematic, rujeola etc.), care prezintă o evoluţie regulată, previzibilă, cu trecerea prin anumite perioade, şi care se termină, de obicei, prin vindecare, odată cu instalarea imunităţii.

Starea de *b a c t e r i e m i e* constituie prezenţa trecătoare de germeni în sînge, fără expresie clinică sau cel mult asociată cu frison şi febră, dar fără să prezinte un tablou clinic de durată şi fără metastaze, ca în septicemie. Bacteriemia, care poate preceda septicemia, deşi nu orice bacteriemie trece în septicemie, se întîlneşte în practică mai frecvent decît se crede. Astfel, bacteriemii au fost puse în evidenţă, prin hemoculturi

---

* În cărţile anglosaxone, se foloseşte frecvent termenul de *bacteriemie*, în sens generic, atît pentru septicemii, cît şi pentru bacteriemii, şi nu se prezintă separat un capitol de sinteză pentru septicemii. Separat se prezintă numai endocardita infecţioasă (ca septicemie cu focar endocardic).

În cărţile franceze, se utilizează termenul de *septicemie* (în sensul folosit în această lucrare de noi), iar în cele germane termenul de *sepsis* (în acelaşi sens), existînd capitole cu acest titlu şi conţinut.

Scanned with OKEN Scanner

pozitive la 60,9% din persoanele supuse la extracții dentare septice[43]; prin hemoculturi, efectuate imediat după extracții dentare la 200 de pacienți, s-a constatat o bacteriemie streptococică în 54% din cazuri[37]; în 6% din cazuri, s-au izolat și coci gramnegativi anaerobi identificați ca *Veillonella gasogenes*. Bacteriemii mai pot surveni în cursul unor cateterisme ale căilor urinare septice (uneori „șoc septic") sau în cursul pneumoniei pneumococice și al meningitei meningococice.

Șocul infecțios este o modalitate patogenică și clinico-evolutivă particulară a unei infecții (de obicei bacteriene, dar care poate fi produsă și de alte microorganisme), cu o alterare bruscă hemodinamică, hipoxie tisulară și suferință citotoxică (vezi cap. 11). Șocul infecțios poate interveni în cursul unei septicemii, al unei bacteriemii sau al altor infecții septice.

Endocardita infecțioasă (vezi cap. 18) reprezintă o septicemie cu aspect particular, caracterizată prin faptul că factorul infecțios primar este localizat pe *endocard* (valvule cardiace sau endocardul parietal). *Etiologia* este variată: de obicei bacteriană, mult mai rar fungică sau rickettsiană *(Coxiella burneti)*.

INCIDENȚĂ ȘI IMPORTANȚĂ

Incidența septicemiilor este în creștere apreciabilă în ultimele decenii (fig. 32), o serie de factori favorizînd atît creșterea frecvenței septicemiilor, cît și a bacteriemiilor. Unii din acești factori reprezintă riscuri create de însăși progresul tehnic actual, prin introducerea de noi proceduri de investigație și terapeutice. Astfel, intervin:

— *Procedurile de explorări profunde* (cateterisme, endoscopii, puncții biopsice) și *manoperele terapeutice complexe* (operații pe cord deschis, proteze valvulare, proteze respiratorii, ședințe de hemodializă etc.). Toate acestea se însoțesc de riscuri infecțioase, favorizate și mai mult de erori de asepsie și antisepsie ori de abuzul de proceduri inutile.

— *Selectarea de bacterii* (și fungi) *rezistente și multirezistente la antibioticele uzuale,* care predomină în etiologia septicemiilor actuale, au contracarat succesele inițiale antiinfecțioase, terapeutice și profilactice.

— *Stările de imunodepresie,* mai frecvente prin răspîndirea tratamentelor cu citostatice (în hemopatii și neoplasme) sau prin corticoterapii prelungite, cresc receptivitatea la infecții grave.

— *Menținerea în viață a unor persoane cu rezistență scăzută la infecții* (cirotici, diabetici, neoplazici)[25], precum și ponderea în creștere a persoanelor vîrstnice, atît de susceptibile la infecții.

Toți acești factori contribuie la crearea unor condiții favorabile pentru frecvența în creștere a septicemiilor.

Concomitent, se constată și o menținere, iar pe alocuri chiar o *creștere a gravității septicemiilor actuale,* explicabilă prin factorii mai sus expuși, și în special pentru *prevalența bacteriilor cu multirezistență la antibiotice,* intrarea în scenă a unor *germeni noi,* cu patogenitate condiționată, și creșterea numărului de *organisme receptive și cu rezistență scăzută la infecții.*

Aceste aspecte explică *mortalitatea* încă mare prin septicemii (fig. 33), care după o scădere spectaculoasă după introducerea antibioticelor se menține la proporții ridicate: 20—30% (și chiar mai mult pentru septicemiile cu bacili gramnegativi). Astfel, în septicemiile stafilococice, letalitatea a evoluat astfel: 74,5% (1941—1945), 35% (1946—1951); 31,8% (1952—1959). De atunci, letalitatea se menține la 25—30% (28% în statistica Clinicii de boli infecțioase din

Scanned with OKEN Scanner

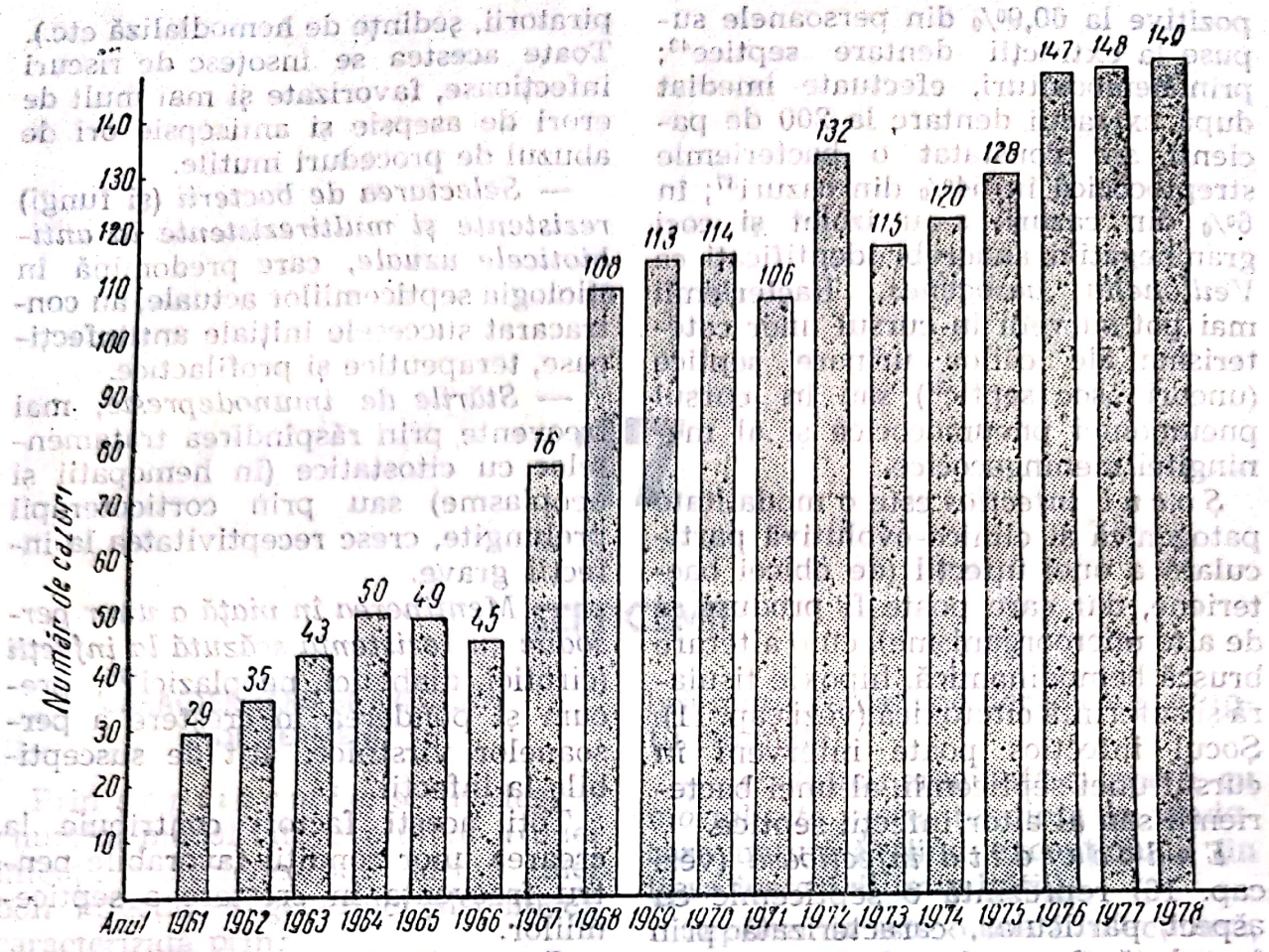


Fig. 32 — Evoluția numărului de septicemii în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, între 1961—1978.

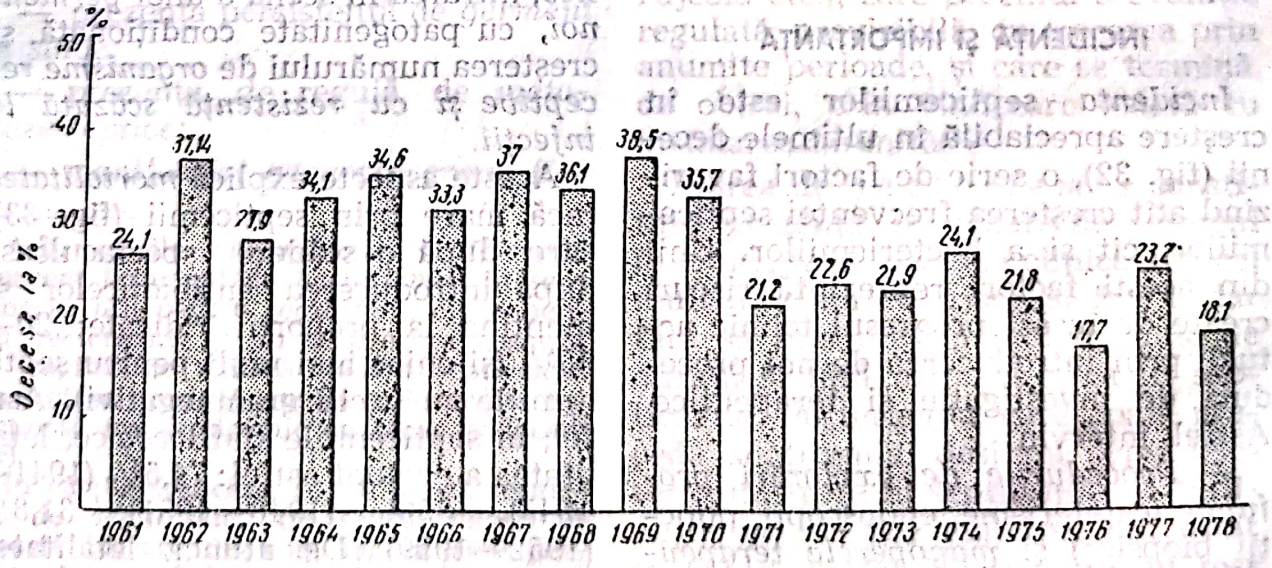


Fig. 33 — Scăderea procentului de decese în septicemiile internate în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, între 1961—1978.

Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, în ultimii ani).

Alte circumstanțe dificile sînt *durata mare a spitalizării* și *costul ridicat* al medicației antimicrobiene.

ETIOLOGIE

Spectrul etiologic al septicemiilor este extrem de variat[47]. Agenții cauzali sînt în primul rînd *bacteriile* și, mult mai rar fungii patogeni și unele rickettsii (de ex., endocardita cu *Coxiella burneti*).

Bacterii. *Cocii patogeni* (aerobi) se numără printre agenții cei mai frecvenți și, îndeosebi, *stafilococul patogen* (auriu, hemolitic, coagulazopozitiv), implicat în peste 40% din septicemiile observate în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina din București. Stafilococul alb și cel coagulazonegativ intervin mai rar, dar totuși și frecvența acestora se află în creștere; 16,7% din totalul septicemiilor stafilococice diagnosticate în Clinica de boli infecțioase din București între 1975 și 1978. În endocardite, stafilococii albi se izolează în 4—13% din cazuri, mai ales în endocarditele după operații pe cord și la imunodeprimați.

Dintre germenii aerobi, urmează, ca frecvență, *streptococii:* cei beta-hemolitici grup A, streptococii viridans și streptococii fecali (enterococii). *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ) se întîlnește mai rar în septicemii (mai frecvent în bacteriemii).

Etiologii rare: *meningococ, gonococ* (excepțional), *bacilul cărbunos* (septicemii foarte grave), *Bacillus cereus* (excepțional de rar)[29], *Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes* (foarte rar).

Bacilii gramnegativi (aerobi) au înregistrat în ultimele 2—3 decenii o creștere importantă și progresivă (de circa 10 ori) în etiologia septicemiilor, ajungînd să formeze 18—22% din cazuistica septicemiilor actuale, chiar 50% după alți autori[32]. Aceștia sînt: *Esch. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Salmonella* (spp.) și (rar) *Yersinia*[53], *Pasteurella.* La nou-născuți și la sugari, predominanța bacililor gramnegativi este foarte marcată[22,39,54]. Creșterea se explică prin răspîndirea în spitale a acestor bacili rezistenți la multe antibiotice, precum și ponderii în creștere a persoanelor vîrstnice și a celor cu imunodepresie, receptive îndeosebi la aceste infecții.

O creștere similară a înregistrat germenii condiționat patogeni: *Serratia marcescens, Haffnia,* tribul *Mimeae-Moraxella, Providencia, Citrobacter.*

Aceste schimbări în profilul etiologic al septicemiilor au devenit evidente în ultimii 30 de ani („patomorfoza" septicemiilor). Vezi tabelul XLIV, din care rezultă schimbările în cele 3 decenii.

TABELUL XLIV

Schimbările în spectrul etiologic al septicemiilor (bolnavi adulți) între 1941 și 1972 în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina[18, 58]

Agentul cauzal	*1941—1951* (%)	*1960—1963* (%)	*1970—1973* (%)
Stafilococi	43,6	78,9	59,3
Streptococi	34,9	2,6	6,8
Pneumococi	13,8	1,2	—
Bacili gramnegativi	3,1	17,3	21,7
Anaerobi	—	—	4,6
Alți germeni	4,6	—	7,6

Anaerobii sînt agenți frecvenți ai septicemiilor cu *poartă de intrare genitală* (post abortum, post partum) sau *intestinală* (chirurgia colorectală), într-o proporție de 38—56,9% din etiologia acestor septicemii[5]. Anaerobii fac parte din microflora normală a acestor organe. Bacteriile anaerobe depășesc pe cele aerobe în proporție de 1 000 : 1 în co-

lon și de 10 : 1 în vagin și în cavitatea bucală. Speciile de *Bacteroides* se găsesc în colon în număr de 10^8—10^{10} pe gram de materii fecale[61].

Cei mai frecvenți anaerobi izolați în septicemii sînt:

— bacilii gramnegativi anaerobi nesporulați: *Bacteroides fragilis* (și alte specii) și *Fusobacterium* spp.;

— cocii grampozitivi nesporulați: genul *Peptococcus, Peptostreptococcus, streptococi* microaerofili.

— bacilii grampozitivi sporulați: *Clostridium* spp., *Cl. perfringens*, fiind extrem de redutabil prin letalitatea mare pe care o provoacă.

— bacilii grampozitivi nesporulați: genul *Propionibacterium*, genul *Eubacterium;*

— cocii gramnegativi nesporulați: *Veilonella.*

Etiologia la copii. La copilul mic (sub 3 ani), domină *bacilii gramnegativi: Pseudomonas aeruginosa; Salmonella spp., Esch. coli, Klebsiella;* la copiii mari, domină etiologia *stafilococică.* Sensibilitatea mare la bacilii gramnegativi a sugarilor se explică prin deficiențele imunologice ale acestei vîrste (lipsa IgM și IgA, care nu traversează placenta) și imaturitatea factorilor nespecifici de apărare.

Bacteriemiile cu bacili gramnegativi au crescut, de asemenea, ca incidență, de 5 ori în ultimii 20 de ani, iar mortalitatea de 2 ori și jumătate (septicemia a survenit la bolnavii cu diverse boli cronice — diabet, neoplasm, ciroză — cu o rezistență scăzută)[25,38]. După o evaluare făcută în S.U.A., începînd din 1951 și pînă în prezent, bacteriemiile într-un spital din Boston sînt dominate de bacili gramnegativi (care dau și proporția cea mai mare de letalitate), față de situația din 1935, cînd streptococii beta-hemolitici și pneumococii formau peste 50% din cazuri și 2/3 din totalul deceselor[42].

Fungi patogeni. Aceștia pot determina septicemii, mai ales de tip iatrogen, prin administrarea de hrană parenterală (soluții de aminoacizi cu glucoză) contaminată cu fungi: *Candida albicans, C. parakrusei, Torulopsis glabrata.* Într-un spital din Minnesota, au fost diagnosticate 33 astfel de cazuri într-o perioadă de 18 luni[63].

PATOGENIE

În mecanismul patogenic al septicemiilor, intervin: *poarta de intrare* a germenului, *focarul septicemic* (în comunicare cu circulația sanguină), *prezența constantă a germenilor patogeni în sînge, metastazele septice* și *starea de receptivitate a organismului.*

Pătrunderea bacteriilor în sînge se însoțește de difuzarea de *exotoxine* și *endotoxine,* responsabile de multiple și variate efecte biologice (pirogenitate, modificări ale leucocitelor, efecte imunologice, activarea și sistemul complement, activarea sistemului kinin-kalikreină, perturbații ale coagulării etc.), care determină tulburări hemodinamice și de irigație tisulară, precum și leziuni directe ale endoteliilor vasculare și celulare (ale organelor parenchimatoase).

Toate aceste modificări sînt exprimate la maximum în *șocul septic,* complicația cea mai gravă a septicemiilor (vezi cap. 11).

Poarta de intrare. Microorganismul patogen poate pătrunde prin porți de intrare foarte variate: *cutanată, genitală, urinară, digestivă, biliară, intravenoasă, pulmonară.*

Astfel, poarta de intrare poate fi în contact direct cu mediul exterior, realizîndu-se o septicemie *exogenă,* prin pătrunderea germenilor prin tegument, printr-o pierdere de substanță: plagă traumatică (septică), plagă ombilicală, arsură, (infectată), infecții cutanate cu piogeni, furuncu-

le exprimate etc. sau plăgi ale mucoaselor (avort septic etc.).

Alteori, poarta de intrare a infecției este *endogenă:* abces dentar, otomastoidită, flegmon amigdalian, angină, angiocolită, apendicită, colită ulceroasă[21], abces pulmonar, pneumonie, infecție urinară, metrită, avort septic. Uneori, poarta de intrare rămîne necunoscută (16,7% în cazurile noastre)[55].

Alte modalități de producere a septicemiilor sînt cele *iatrogene*, determinate de variate manopere medicale și chirurgicale septice. Astfel, *utilizarea frecventă a cateterismelor intravenoase*, pentru perfuzii intravenoase, mai ales dacă sînt prelungite, au creat o nouă modalitate de producere a septicemiilor: *septicemia de cateter*. Incidența acestor septicemii prin catetere intravenoase (prin puncție sau denudare), din cauza unor erori de dezinfecție, a fost apreciată la 8% din cateterismele intravenoase, constituind o amenințare în creștere[9,10,26,54,56]. În S.U.A., infecția de cateter ar afecta 25 000 de pacienți anual[35]. Riscul apare și mai mare, dacă se cercetează bacteriologic cateterele după uz. Astfel, culturile efectuate din vîrfurile a 118 catetere folosite, arată că 45% dintre acestea erau contaminate cu variați germeni, iar 4 pacienți au dezvoltat bacteriemii cu germenul izolat din cateter[9]. Agenții cauzali sînt germeni de spital rezistenți la multiple antibiotice, și, îndeosebi, *bacili gramnegativi (Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, E. coli* etc.), *stafilococi, enterococi, fungi (Candida)* etc., care provin de pe tegumentul bolnavului (insuficient dezinfectat), de pe mîinile personalului și de pe instrumentele folosite.

S-au semnalat *septicemii după injecții pe cale intravenoasă cu soluții medicamentoase contaminate* cu variați germeni (îndeosebi bacili gramnegativi sau/și fungi). În S.U.A., soluții injectabile de uz intravenos contaminate cu *Enterobacter agglomerans* a produs o epidemie de septicemii (378 cazuri cu 40 decese)[35,36].

Procedurile de explorare și terapeutice din *secțiile de terapie intensivă* și cele de *hemodializă*, oferă riscuri importante de infecții de spital, inclusiv septicemii grave. Fără antisepsie și dezinfecții atente, secțiile de terapie intensivă pot deveni o „Mecca pentru bacterii"[17].

S-au citat *bacteriemii trecătoare* cu enterococ la 9,5% din pacienții supuși unei rectosigmoidoscopii[33]. Bacteriemiile care apar în 50—60% din cazurile din intervenții stomatologice pe focare septice și care pot fi urmate de endocardite sînt bine cunoscute. S-au pus în evidență bacteriemii și după irigații bucale intense și manipulări gingivale la cei cu periodontită sau gingivită cronică[11].

Sînt cunoscute, ca frecvență, septicemiile după *proceduri de explorare* și, mai ales, *operatorii pe aparatul genitourinar*. Incidența bacteriemiei după diferite proceduri urologice[51] (300 cazuri): prostatectomii transuretrale, citoscopii (17%), dilatații uretrale (24%), cateterisme uretrale (8%). Letalitatea, în aceste cazuri de bacteriemii cu bacili gramnegativi, este de 20—25%; dacă bacteriemia se însoțește de șoc, letalitatea crește la 60—80%.

În *chirurgia infantilă*, se apreciază o frecvență de 1,5% septicemii la copii operați[16].

În *chirurgia cardiacă*, există riscul de endocardită bacteriană *(Str. viridans, Enterobacter, E. coli, Stafilococ auriu, Staph. epidermidis)* de 1—3%, după diverse operații pe cord, mai ales după proteze de valvule[20 bis].

Operații de *transplant de organe* sau *de țesuturi*, care necesită un tratament cu *imunodepresive* și care scad astfel rezistența la infecții, oferă de asemenea un teren prielnic pentru dezvoltarea de septicemii.

Septicemiile cu poartă de intrare genitală post abortum au adesea o *etiologie polimicrobiană*, și anume asociere de aerobi+anaerobi, sau de 2—3 specii de anaerobi. Stafilococii sînt cel mai frecvent implicați și anaerobii cu o frecvență aproape egală (38—50%), urmați de bacilii gramnegativi aerobi (*E. coli* și alții).

Septicemia post partum („febra puerperală") apare foarte rar astăzi, uneori în focare epidemice[31].

Focarul septicemic. Acesta comunică cu circulația generală (prin artere, vene sau limfatice), fiind reprezentat de *focarul infecțios*, unde agentul patogen se multiplică și de unde se revarsă în sînge, în mod continuu sau periodic. Adesea, focarul septicemic se confundă cu poarta de intrare, putînd fi situat în același loc (de ex., furuncul sau stafilococie malignă a feței, metrită post abortum etc.). Alteori, focarul se află la distanță de poarta de intrare, cum este cazul endocarditei lente (poarta de intrare poate fi un granulom dentar sau o infecție amigdaliană, iar focarul septicemic se află pe endoteliul unei valvule cardiace). Vegetațiile de pe valvulele cardiace constituie un sediu ideal pentru localizarea unei bacterii în cursul unei bacteriemii trecătoare rezultînd focarul septicemic, fixarea germenului fiind urmată de multiplicarea lui. Focarele septicemice (uterine, endocardice, osoase, articulare, tromboflebite etc.), fiind greu de sterilizat prin antibiotice (sînt necesare concentrații foarte mari de antibiotice), se urmărește, cînd este posibil, exereza acestora (chiuretaj uterin, histerectomie, evacuarea unei supurații articulare). Flebitele periuterine pot deveni focare septice secundare.

Prezența germenilor patogeni în sînge. Este continuă sau intermitentă, fiind dovedită prin hemoculturi pozitive, recoltîndu-se cîteva din venă, uneori și din arteră (numărul germenilor este mai mare în sîngele arterial în endocarditele cu focar septicemic pe valvula mitrală sau aortică)[41]. Hemocultura negativă nu exclude diagnosticul de septicemie.

Se izolează uneori 2 germeni diferiți din sînge[35] (septicemii mixte cu coliformi sau cu alți bacili gramnegativi, întîlnite mai ales la cirotici, alcoolici cronici, neoplazici și bolnavi cu afecțiuni gastrointestinale)[21], sau în septicemii post abortum (aerobi+anaerobi)[61].

Metastazele septice (*pulmonare, articulare, cerebrale, hepatice* etc.). Sînt produse prin *embolii microbiene*, constituind un alt caracter (deși neobligatoriu) al septicemiei. Ele pot deveni focare septicemice secundare, de multiplicare a germenilor, de unde se fac noi diseminări sanguine.

Starea de receptivitate a organismului. De obicei, septicemiile se produc cu germeni față de care organismul nu se imunizează suficient. Acestea sînt cele mai grave septicemii, în care germenii sînt atît de numeroși, încît ei pot fi puși în evidență și pe frotiul sanguin, iar evoluția este fulgerător mortală, apărarea organismului fiind inexistentă.

Pe lîngă *virulența germenilor* contează mult și *rezistența scăzută* a organismului. Astfel, *imaturitatea imunologică* și imperfecțiunea mijloacelor de apărare antiinfecțioasă la sugar și la copilul mic, determină ca incidența și gravitatea septicemiilor să fie mai mare la această vîrstă față de adult; bătrînii sînt mult mai predispuși la septicemii. Sînt expuși apoi toți cei cu *imunitate compromisă* prin variate boli (neoplasme, leucemii, ciroză, diabet, uremie, asplenie) sau prin variate stări deficitare (malnutriție, intoxicații cronice, alcoolism, arsuri, traumatisme, stare de șoc). Un grup important îl constituie *imunodepresiile iatrogene* la cei tratați cu corticoizi, citostatice

Scanned with OKEN Scanner

sau iradiaţi la operaţii cu transplant. *Neutropeniile* (sub 1 000/mmc) oferă un teren favorabil pentru septicemii grave[1] (sub 100 granulocite/mmc: neutropenie gravă).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Splina este mărită şi friabilă („splină septicemică"). Se constată *metastaze septice*, abcese şi infarcte septice în diferite organe şi ţesuturi, *leziuni degenerative* în multiple organe (inimă, ficat, rinichi) şi *leziuni vasculare* (tromboflebite, arterite, hemoragii multiple). S-au constatat *tromboze capilare* întinse în circulaţia pulmonară (factor important pentru deces)[40]. În 33 de cazuri letale cu bacili gramnegativi, nu s-a constatat o reacţie generalizată de tip Shwartzman şi nici coagulare intravasculară diseminată[40].

SIMPTOMATOLOGIE

Incubaţia este de cîteva zile şi, uneori de cîteva ore, în formele foarte grave.

Perioada de stare. *Debutul* este brusc cu frisoane puternice, stare generală alterată; mai rar, debutul este treptat sau insidios (în septicemia din endocardita lentă). Pe lîngă manifestările legate de poarta de intrare (furuncul, metrită septică post abortum, arsuri infectate etc.) şi uneori de focarul septicemic (tromboflebite, endocardite etc.), domină simptomatologia generală a septicemiei.

Febra este mare (pînă la 41°), oscilantă, neregulată, remitentă sau intermitentă şi este însoţită de *frisoane*. Pe tegument, apar *erupţii* diverse (macule, peteşii, eriteme diverse), din cauza modificărilor vasomotorii şi leziunilor vasculare provocate de toxinele microbiene; alteori, apar erupţii pustulo-hemoragice (vezi fig. 35) de tip embolic, prin embolii microbiene intracutanate (în septicemia stafilococică, sub formă de pustule hemoragice sau în septicemia streptococică din endocardita lentă, sub forma nodulilor dureroşi din pulpa degetelor, descrişi de Osler).

Tulburările cardiovasculare sînt accentuate (tahicardie, hipotensiune şi insuficienţă cardiorespiratorie). Deseori, se produce o insuficienţă cardiorespiratorie periferică acută *(colaps)*, care face parte din tabloul de *şoc septic* (bacterian endotoxinic), realizat mai ales în septicemiile cu bacili gramnegativi.

Funcţia respiratorie este frecvent afectată în septicemii prin bronhopneumonii (metastaze septice pulmonare) şi epanşamente pleurale[4], cu restrîngerea cîmpului respirator, hipoxie asociată cu hipocapnie (rezultată din hiperventilaţie, febră şi toxemie). Plămînul rigid de şoc se întîlneşte mai rar (în caz de şoc septic)[44].

Hepatomegalia este adesea prezentă (degenerescenţă celulară de natură toxică, cu subicter sau icter, sau chiar metastaze septice intrahepatice). *Splenomegalia* este constantă, cu o consistenţă moale.

Tubul digestiv prezintă o stare saburală şi de uscăciune a mucoasei bucale, diminuarea secreţiilor digestive, balonare, constipaţie, uneori ileus paralitic (toxic).

Funcţia renală este frecvent afectată şi în grade variate: de la albuminurie, cilindrurie şi hematurie, pînă la glomerulonefrită, leziuni tubulare şi interstiţiale cu insuficienţă renală acută (creşterea ureei sanguine, a creatininei serice şi oligurie). Uneori, se produc leziuni renale prin embolii microbiene renale.

Tulburările psihice (agitaţie, delir, stare confuzională, somnolenţă, adinamie, inconştienţă, comă) sînt frecvente, atestînd afectarea sistemului nervos prin stare de toxemie. Deseori există o *reacţie meningiană* (toxică), care trebuie deosebită de o meningită purulentă prin embolii microbiene.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia produsă de *metastazele septice* din diverse țesuturi și viscere adesea pot domina tabloul clinic, ducînd la erori de diagnostic (astfel o artrită septică septicemică poate fi luată drept un reumatism acut și tratată cu corticoizi, ceea ce agravează în mod dezastruos septicemia). În ordinea frecvenței, *metastazele* care trebuie cercetate sînt: pulmonare (bronhopneumonii, infarcte septice, abcese), pleurale, hepatice, renale și perirenale, cerebrale, osoase (osteomielită) etc. În septicemiile cu endocardită, s-au observat și anevrisme arteriale septice[27].

Date de laborator. Se constată, de obicei, *leucocitoză* accentuată, cu neutrofilie și deviere pronunțată la stînga. Formele grave de septicemie pot evolua cu leucopenie, prin siderarea măduvei osoase, în 10,7% din cazuri[12]; de asemenea, septicemiile cu bacili gramnegativi pot evolua cu leucopenie. Un tablou particular îl formează septicemia la neutropenici (prin leucemie acută sau anemie aplastică)[1].

Anemia din septicemii este de natură toxică; uneori, în septicemii cu anaerobi *(Cl. perfringens)* sau cu streptococi, este hemolitică.

Tabloul umoral arată dezechilibre hidroelectrolitice importante, azotemie marcată (300—800 mg%), acidoză metabolică. În septicemiile cu bacili gramnegativi, se constată mai frecvent *hipofosfatemia* decît în cele cu germeni grampozitivi[46]. Scăderea *fosfatului seric* sub 2 mg% pledează pentru o septicemie cu bacili gramnegativi[46]. *Metabolismul proteic* este profund și frecvent afectat[14]: hiposerinemie profundă și durabilă (în 50% din cazuri), cu creșterea globulinelor alfa-2 și mai puțin alfa-1. Disproteinemia explică și V.S.H. modificată, precum și prin fibrinemie. Catabolismul exagerat de procesele inflamatorii, duce la eliberarea de mari cantități de azot neproteic[14].

Metabolismul hidrocarbonat este alterat precoce, cu atît mai mult cu cît suferința celulară este mai severă (relevată între altele prin perturbări acute și frecvente ale glicemiei[14]).

Suferința celulară hepatică se evidențiază mai rar clinic și mai frecvent prin teste de laborator (teste de citoliză etc.)[14].

În 327 de cazuri de septicemii la adult (în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina), Chiotan[14] a constatat frecvența următoarelor sindrome clinice, manifestînd suferința celulară din septicemii: sindromul infecțios (100%), respirator (85%), circulator (49%), anemic (29%), hemoragic (13%), digestiv (85%), nervos (30%), excretor (59%), dismetabolic (100%).

COMPLICAȚII

Complicațiile sînt frecvente și variate: *șocul infecțios, insuficiența renală acută, insuficiența hepatică* (mai ales la cei cu ficat deficitar), *coagulare intravasculară diseminată, tromboflebită, insuficiență cardiacă, anevrisme arteriale*[27], cu risc de rupere.

FORME CLINICE

După *evoluție*, septicemiile pot fi *supraacute* (evoluție fulgerătoare, letală în 2—3 zile), *acute, subacute* (endocardită streptococică sau cu brucele) și *cronice* (mai ales cu streptococi viridans, colibacili, meningococ).

După *poarta de intrare*, pot fi: *septicemii post partum* și *post abortum, septicemii postoperatorii, postanginoase* etc.

Deși septicemiile prezintă tablouri clinice asemănătoare, totuși, în funcție de *etiologia* lor, unele păstrează și unele particularități.

Septicemia stafilococică este astăzi cea mai frecventă și totodată foarte gravă (de multe ori cu evoluție su-

praacută), deoarece se produc multiple metastaze septice, iar stafilococii sînt, de obicei, rezistenți la multiple antibiotice. Radiologic, metastazele pulmonare au aspectul de „bule" sau chisturi, pe lîngă leziunile de condensare obișnuită.

Septicemia cu streptococi beta-hemolitici grup A are o evoluție favorabilă.

Septicemiile cu streptococ viridans sau *cu enterococ* (rezistenți la antibioticele uzuale) au o evoluție mai dificilă.

Septicemiile cu anaerobi rămîn printre cele mai grave. Cele produse de specii de *Clostridium (Cl. perfringens, Cl. novyi* etc.) se observă astăzi în avorturile septice practicate empiric. Se caracterizează printr-o stare hipertoxică, cu deglobulinizare masivă, icter și insuficiență renală acută (anurie, uremie)[2]. Tot atît de grave sînt și septicemiile cu bacili gramnegativi nesporulați anaerobi *(Bacteroides fragilis, B. insolitus),* cu numeroase metastaze septice și rezistență la multiple antibiotice.

Septicemiile cu bacili gramnegativi aerobi prezintă o evoluție extrem de gravă, deoarece provoacă frecvent șoc endotoxinic și insuficiență renală acută, germenii fiind rezistenți la antibiotice; boala evoluează mai ales la bătrîni, la bolnavii cu boli cronice, metabolice sau neoplazice[59]. Mortalitatea este mare (30—70%) mai ales în septicemia cu piocianic, care prezintă și manifestări cutanate caracteristice[19], sub formă de necroze întinse ale tegumentului *(ecthyma gangrenosum)* (vezi fig. 34).

Septicemiile mixte, în care se izolează concomitent 2 sau mai mulți germeni, nu sînt atît de rare (7,8%, după o statistică recentă), producîndu-se mai ales la cirotici, la bolnavii cu afecțiuni gastrointestinale, la etilici, la leucemici. Evoluția este foarte gravă cu o mortalitate ridicată (81%).

În *hemodializa extracorporeală,* au fost descrise *septicemii stafilococice* mortale, infecția realizîndu-se la nivelul șuntului de implantație arteriovenoasă[50]. Un capitol dificil îl constituie și *septicemiile după intervenții pe cord deschis.*

Septicemiile cu poartă de intrare uterină (post abortum și *post partum)* sînt extrem de redutabile prin polimorfismul etiologic (stafilococi, bacili gramnegativi și anaerobi gramnegativi), deseori polimicrobiene și cu frecvente și grave manifestări, ca: tromboflebite periuterine, coagulare intravasculară diseminată, șoc toxico-septic, insuficiență renală acută, complicații pleuropulmonare.

Septicemiile de cateter sînt, de asemenea, extrem de grave (mai ales la sugari)[54], fiind determinate de germeni de spital, cu polirezistență la antibiotice *(Proteus, Pseudomonas, Escherichia)* și evoluînd frecvent cu șoc endotoxinic, coagulare intravasculară diseminată, leziuni cutanate, anemie.

PROGNOSTIC

Septicemiile continuă să fie boli de o deosebită gravitate, în care mortalitatea este importantă (30%). În unele forme (în special cu bacili gramnegativi, la bătrîni și la cei cu boli cronice), mortalitatea poate ajunge la 80%. Mortalitatea depinde în mare parte de gravitatea bolii subjacente[20, 25], de terenul disimun al gazdei, pe lîngă tipul etiologic de septicemie.

În timp ce mortalitatea prin septicemiile cu coci piogeni a scăzut în mod notabil, *mortalitatea prin septicemiile cu bacili gramnegativi se menține ridicată,* în ultimii 10 ani (în jur de 60%)[32, 38, 59]. Cea mai gravă este septicemia cu *Ps. aeruginosa* (piocianic). Pe 218 septicemii cu bacili gramnegativi, mortalitatea a fost următoarea: septicemii cu *Ps. aeru-*

Scanned with OKEN Scanner

gunosa 71%; septicemii cu *Klebsiella* și *Aerobacter* 33%; septicemii cu *Bacteroides* 29%; septicemii cu *Esch. coli* 21%; septicemii cu *Proteus* 16%.

Dintre *septicemiile cu grampozitivi,* septicemia stafilococică se menține în ultimii 20 de ani cu o mortalitate încă mare de 28—31%.

Factori de prognostic grav: vîrsta, starea organelor vitale, șocul toxicoseptic, insuficiența renală acută.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Se face pe *date anamnestice, epidemiologice* și *clinice.* Confirmarea se face numai prin *izolarea germenului* din sînge sau/și din metastaze. Pledează pentru diagnosticul de septicemie existența în anamneză a unor momente infectante (traumatisme septice, furuncule maltratate, avort septic, intervenții septice etc.) și un complex de date clinice, ca: febră ridicată, și neregulată, erupție tegumentară (care nu se încadrează în nici o boală eruptivă), splenomegalie, tulburări nervoase, prezența porții de intrare a infecției, a focarului septic și a metastazelor.

Examene de laborator. De obicei, există *leucocitoză* (10 000—15 000/mmc), cu neutrofilie, masivă deviere la stînga (Stabkernige pînă la 50%), granulații toxice (în 66% din cazuri) și frecvent și vacuole intraleucocitare (46%)[53]. Sînt destule cazuri cu *leucopenie,* în cazul septicemiilor cu bacili gramnegativi sau la cei cu rezistență scăzută antiinfecțioasă.

Numărul trombocitelor este diminuat sub 150 000/mmc, mai ales (peste 80%) în septicemiile cu bacili gramnegativi (60 000—80 000/mmc) și mai puțin în cele cu bacili grampozitive (80 000—100 000).

V.S.H. este net crescută.

Hipofosfatemia (valori de fosfat anorganic sub 2 mg%) pledează, de asemenea, pentru septicemie, mai ales cu bacili gramnegativi[51].

Creșterea retenției azotate este constantă.

Detecția endotoxemiei se face cu *testul Limulus*[34] (pozitiv numai pentru endotoxinele bacililor gramnegativi).

Examenele paraclinice (radiologice, scintigrafie, oftalmologic, ORL) contribuie la elucidarea diagnosticului, înaintea examenelor bacteriologice.

Izolarea și identificarea agentului etiologic constituie prima condiție a succesului terapeutic în septicemii și în endocardite. Cu cît o statistică a acestor boli va cuprinde o proporție mai mare de cazuri cu etiologie neidentificată, cu atît și rezultatele terapiei sînt de așteptat să fie mai slabe.

În condiția unui bolnav netratat, recoltările făcute corect permit identificarea etiologiei în 95% din cazuri, iar cu tehnici speciale este probabil să se ajungă la 100%. *Condiția recoltărilor bacteriologice înainte de începerea tratamentului antibacterian este deci esențială.*

Cultivarea germenului se face din sînge, din focarul septic (dacă este accesibil) și din metastazele septice (cutanate, articulare din seroase).

Hemocultura reprezintă mijlocul esențial de diagnostic. Bacteriemia este, de regulă, continuă, în septicemii și nu trebuie așteptat neapărat un frison pentru a practica o hemocultură; *momentul cel mai favorabil precede cu circa 1 oră ridicarea termică* (în momentul febrei maxime este posibil să înceteze bacteriemia).

Pentru siguranța diagnosticului și a găsirii momentului optim, este necesar să se recolteze *mai multe hemoculturi,* înainte de începerea tratamentului (cel puțin două!). Rezultatele cele mai bune s-au obținut cu 3 hemoculturi[62] (fig. 36), recoltate în 1—2 ore (în cazuri grave supraacute) sau mai multe, în decurs de 24 de

Scanned with OKEN Scanner

ore (în endocardite subacute), mai ales în cazurile tratate anterior cu antibiotice. În acest mod, se ajunge la o proporție de 95% hemoculturi pozitive sau 94% (Clinica de boli infecțioase București)[59].

Mai multe hemoculturi de tip cantitativ, efectuate la diferite niveluri,

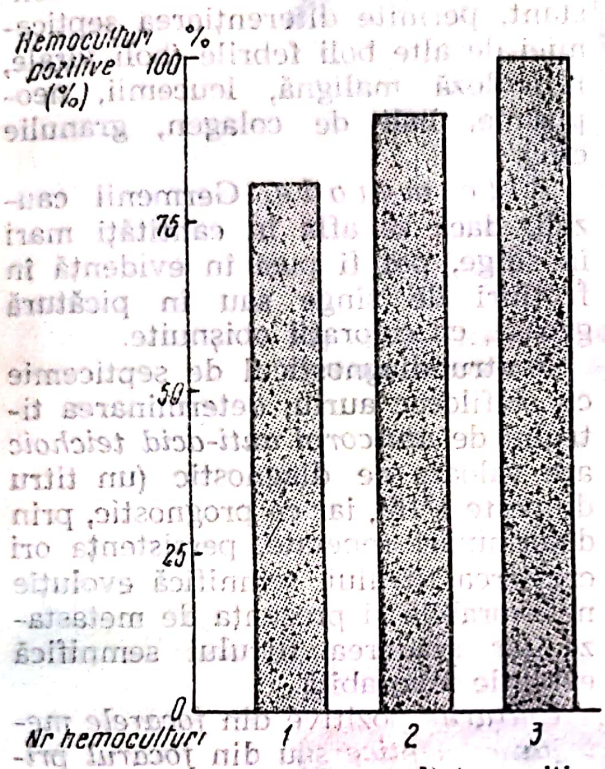


Fig. 36 — Proporția de rezultate pozitive după 1, 2 sau 3 hemoculturi la 80 bolnavi cu septicemie (după J. Washington).

pot ajuta la depistarea focarului infecțios.

Hemocultura se face uzual cu sînge venos. În unele cazuri (focar infecțios pe orificiul mitral sau aortic), hemocultura cu sînge arterial este avantajoasă, prin densitatea mai mare de germeni în acest sînge, în comparație cu cel venos.

Medulocultura este metoda de elecție pentru diagnosticul micozelor profunde. De asemenea, în perioada tardivă a febrei tifoide, medulocultura dă rezultate mai frecvent pozitive.

Respectarea unei tehnici aseptice și a dezinfecției locale sînt foarte importante pentru corectitudinea rezultatelor (evitarea contaminării hemoculturii în cursul manoperelor de recoltare și însămînțare). Dezinfecția tegumentului se face întîi cu alcool și apoi obligatoriu cu *tinctură de iod* (1—2%). Folosirea metodei de hemocultură „în circuit închis", efectuată într-un balon cu mediu, scade riscul contaminării. O altă metodă constă în transportul sîngelui la laborator într-o eprubetă conținînd un anticoagulant: polianetol sulfonat de sodiu (nu mai mult de 0,025%). Efectuarea hemoculturii prin însămînțarea la patul bolnavului, cu un balon pregătit adecvat (sistemul circuit închis), este preferabilă, sîngele fiind recoltat prin gravitație sau prin dispozitive speciale (flacoane speciale cu vacuum)[12].

Cantitatea de sînge recoltat este de 10—15 ml pentru un flacon cu 100—150 ml mediu lichid. La copil, este suficientă o cantitate de 1—5 ml. Se va realiza o diluție de 1/10. Sîngele coagulat și cel citratat nu este adecvat pentru culturi (rata de izolare scade notabil).

Mediile de cultură folosite pentru hemoculturi sînt variate, cele mai utilizate fiind mediile lichide, atît pentru aerobi, cît și pentru anaerobi (bulion V.F.). În cazuri speciale, se folosesc medii adecvate pentru brucele (mediul Castaneda), pentru leptospire (mediul Fletcher) ori pentru fungi (mediul lichid Sabouraud).

Pentru a inactiva puterea bactericidă a serului, se recurge la diluția sîngelui recoltat 1/10—1/20 în mediul folosit. În același scop, se mai pot folosi și anticoagulante de tip polianionic (polianetolsulfonat de sodiu, nu mai mult de 0,025%), cu acțiune antifagocitară și anticomplementară și care, în plus, inhibă activitatea aminoglicozidelor și a polimixinei[60]. Adausul de penicilinază la hemoculturi constituie un aspect controversat. Cu condiția ca penicilina-

za să nu fie contaminată, aceasta se poate adăuga la mediu, cînd bolnavii au primit doze mari de penicilină sau de cefalosporine aproape de momentul recoltării.

Menținerea la incubator și *urmărirea hemoculturilor* se extinde la cel puțin 2 săptămîni, chiar 3 săptămîni. Deși maximum de rezultate pozitive se situează în primele 5 zile, este recomandabil ca hemocultura să se păstreze 2 săptămîni, examinîndu-se zilnic în primele 7 zile și apoi încă odată la sfîrșit. Examinarea corectă a hemoculturilor prevede ca prima examinare vizuală să se facă chiar în seara primei zile și apoi zilnic timp de 7 zile.

Examenul microscopic al hemoculturilor pozitive se face prin frotiuri colorate cu Gram, al căror rezultat se comunică imediat medicului clinician. În continuare, examenul hemoculturilor se face prin subculturi. Cu cît clinicianul primește mai repede rezultatul, cu atît tratamentul etiologic este orientat mai corect, trecînd de la cel inițial, instituit pe baze pur clinice. Se consideră util să se comunice clinicianului și rezultatele preliminare negative, după 48—72 ore[60].

Interpretarea rezultatelor nu prezintă dificultăți cînd s-au izolat din sînge germenii neubicvitari *(S. typhi, Brucella, H. influenzae, pneumococi* etc.). Izolarea de germeni ubicvitari din macroflora uzuală a tegumentului *(Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. etc.) ridică îndoieli (contaminarea hemoculturilor) și numai izolarea repetată, prezența lor în mai multe hemoculturi poate avea semnificație pentru diagnostic.

Rezultatul hemoculturii trebuie interpretat împreună cu clinicianul respectiv, pentru a se verifica dacă există o corelare etiologică cu tabloul clinic.

Un rezultat negativ al hemoculturii trebuie admis, dacă au rămas negative cîteva hemoculturi recoltate succesiv. Un rezultat negativ nu exclude însă diagnosticul de septicemie (prezența de forme L, sferoplaști, a căror izolare necesită medii speciale, cu sucroză 10%). Obținerea unor rezultate negative în mod constant, permite diferențierea septicemiei de alte boli febrile (boli virale, reticuloză malignă, leucemii, neoplasme, boli de colagen, granulie etc.).

Alte metode. Germenii cauzali, dacă se află în cantități mari în sînge, pot fi puși în evidență în frotiuri de sînge sau în picătură groasă, cu colorații obișnuite.

Pentru diagnosticul de septicemie cu stafilococ auriu, determinarea titrului de *anticorpi anti-acid teichoic* are valoare de diagnostic (un titru de peste 1/16), iar ca prognostic, prin determinări repetate, persistența ori creșterea titrului, semnifică evoluție nefavorabilă și prezența de metastaze, iar scăderea titrului semnifică evoluție favorabilă.

Culturile pozitive din *focarele metastatice septice* sau din *focarul primar* asigură, de asemenea, diagnosticul (cu respectarea măsurilor de recoltare corectă).

Diagnosticul diferențial. Se face cu variate stări febrile, care exprimă o infecție localizată, o supurație profundă (angiocolită, abcese perianale, pielonefrită) sau cu diverse alte boli febrile (febra tifoidă, tifos exantematic, tuberculoză, boli de sînge, reticuloze maligne etc.).

TRATAMENT

Principii de tratament. Bolnavii cu septicemie trebuie tratați numai într-un *spital cu experiență,* care dispune de o *unitate de terapie intensivă,* de un *laborator bine utilat* (microbiologic, biochimic, probe funcționale) și de posibilități de *colaborare*

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 34 — Necroze cutanate în cadrul unei septicemii cu Proteus (observație din Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina).

Fig. 35 — Embolii septice pe fața plantară într-un caz de septicemie stafilococică.

Scanned with OKEN Scanner

cu diferite specialităţi (chirurgie, ginecologie, ortopedie, neurologie).

Tratamentul septicemiilor constituie un domeniu de *colaborare permanentă între clinică şi laborator*, nu numai pentru precizarea diagnosticului, dar şi pentru conducerea tratamentului, realizîndu-se uneori o adevărată „monitorizare"[62] a tratamentului, mai ales în cazurile foarte grave sau în situaţiile de *şoc toxicoseptic*.

Laboratorul clinic trebuie să asigure următoarele operaţii importante[57]:

— *izolarea* şi *identificarea* agentului patogen;

— *testarea sensibilităţii* la substanţe antimicrobiene a germenului izolat;

— *determinarea concentraţiei minime inhibitorii* (C.M.I.) a tulpinii izolate (cînd este nevoie);

— *testarea puterii bactericide a serului bolnavului*, faţă de germenii în cauză (nivelul eficienţei bactericide = N.E.B.);

— *determinarea nivelului* (concentraţiei) *de antibiotic* în sînge (pentru antibioticele cu risc mare de reacţii adverse şi doza eficace apropiată de cea toxică, cum sînt aminoglicozidele şi polipeptidele);

— testarea şi identificarea unor *asocieri de antibiotice*, cu efect sinergic.

La acestea, se adaugă şi *determinările cerute de modificările hemodinamice, biochimice* şi *imunologice*, care apar în septicemii şi care, în formele severe, cu şoc septic, devin primordiale, pe primul plan al terapiei.

Trebuie apreciat în primul moment, dacă bolnavul este sau nu în stare de *şoc septic* (endotoxinic, toxic), care se manifestă prin: hipotensiune arterială (sub 80 mm Hg), febră sau hipotermie, extremităţi reci, piele umedă, cianoză periferică, oligurie, senzoriu alterat. În acest caz, primul obiectiv terapeutic va consta din tratamentul şocului septic (vezi cap. 11), aplicat în unitatea de terapie intensivă.

Obiectivele tratamentului:

a) alegerea şi aplicarea urgentă a medicaţiei antimicrobiene;

b) asanarea focarului septic şi tratarea focarelor secundare (metastaze);

c) corectarea dezechilibrelor funcţionale şi metabolice;

d) creşterea rezistenţei antiinfecţioase;

e) medicaţia patogenică şi simptomatică.

a. Alegerea şi aplicarea medicaţiei antimicrobiene. Tratamentul antimicrobian trebuie aplicat imediat după ce s-a făcut prelevările necesare pentru izolarea germenului cauzal. Pînă la identificarea şi cunoaşterea chimiosensibilităţii acestuia, se recurge la antibioticul sau la asocierea de antibiotice, care apar cele mai indicate, *pe baze prezumţiei clinice asupra etiologiei*[49]. O septicemie survenită în prezenţa unei infecţii stafilococice evidente (furuncul etc.) se va trata cu antibiotice antistafilococice; o septicemie cu o erupţie hemoragică sugerează o etiologie meningococică necesitînd penicilina G; o septicemie de origine urinară se va trata cu antibiotice pentru bacili gramnegativi. Ulterior, medicaţia antimicrobiană trebuie adaptată, în funcţie de germenul izolat şi de chimiosensibilitatea lui (tabelul XLV). Se preferă întotdeauna antibioticele *bactericide*.

Medicaţia antimicrobiană iniţială în *septicemiile severe* va consta, din prudenţă, pînă la elucidarea etiologiei, dintr-o asociere de antibiotice, care să acopere un spectru cît mai larg antimicrobian, de ex. asocierea o *betalactamină* (penicilina G sau oxacilină sau o cefalosporină)+un *aminoglicozid* (gentamicină sau tob-

Scanned with OKEN Scanner

ramicină sau amikacină sau kanamicină sau streptomicină), ambele antibiotice fiind bactericide și adesea sinergice (nu numai aditive).

Cînd se suspectează o etiologie mixtă, *aerobi+anaerobi*, de ex., în septicemiile de origine genitală feminină sau în cele apendiculare, intestinale, dentare, amigdaliene, trebuie să se recurgă la o triplă asociere, și anume: *oxacilină+gentamicină+metronidazol*[3] (sau *clindamicină*[23] sau *lincomicină*). În rezervă (pentru anaerobi): eritromicină, cloramfenicol, cefoxitină, rolitetraciclină[52].

Pentru *septicemia cu anaerobi*, este eficace asocierea *penicilină G+metronidazol*[61].

Pentru *septicemia stafilococică*, se recomandă asocierea *oxacilină+gentamicină* (sau alt aminoglicozid).

Pentru *septicemia cu bacili gramnegativi*, se recomandă asocierea *ampicilină+*un *aminoglicozid* (sau *carbenicilină*), sau un singur antibiotic, o *cefalosporină* de generația a III-a, ca de ex.: *ceftriaxonă, moxalactam* (latamoxef), *cefotaximă*.

În alegere, se va avea în vedere și riscurile de *reacții adverse* și, mai ales, starea rinichiului și efectele nefrotoxice, urmărindu-se evoluția funcției renale (diureza, examenul de urină, creatinina serică, ureea sanguină), pentru a nu se realiza cumulări periculoase de antibiotice în organism. Pentru antibioticele cu risc toxic, se controlează nivelul de antibiotic din sînge, pentru a se aprecia pragul critic și a se evita cel toxic. Uneori este nevoie de o „monitorizare" a tratamentului.

Doza de antibiotic administrat trebuie să fie apropiată de doza maximă permisă. În acest scop, se cercetează *puterea bactericidă a serului sanguin*, recoltat de la bolnavul aflat în tratament cu antibiotice, față de agentul etiologic izolat de la bolnav (nivelul de eficiență bactericidă = = N.E.B.), prin diluții seriate ale serului. Pentru a aprecia că tratamentul antimicrobian este eficient, serul bolnavului trebuie să fie bactericid, față de germenul izolat de la bolnav, într-o diluție de cel puțin 1/8 (vezi pag. 150)[8].

Calea de administrare, de preferat, este calea *parenterală* și, în mod deosebit, cea *intravenoasă*, obligatoriu la început, pentru a se obține concentrații bactericide. Ulterior, se recurge și la calea intramusculară și la cea orală (după ameliorarea clinică).

Intervalul dintre doze trebuie astfel calculat, încît să se mențină *permanent niveluri bactericide*, ceea ce se poate realiza cu perfuzii intravenoase prelungite sau prin intervale apropiate. În *formele severe de septicemie, se va urmări acest deziderat totdeauna*. Numai în formele subacute (endocardite de tip „lent"), se poate recurge la un tratament „discontinuu", cu intervale mai mari (preconizat de unii autori)[13].

Durata terapiei antimicrobiene trebuie să se adapteze formei clinice, stării bolnavului și aspectelor particulare ale cazului (răspunsul clinic și de laborator, sterilizarea focarului primar, rezolvarea metastazelor septice). Tratamentul se continuă cu aceleași doze (nu se scade intensitatea tratamentului la niveluri de limită) încă 10—15—20 de zile după scăderea febrei, ameliorarea clinică și rezolvarea focarelor septice. Încetarea tratamentului se face pe baza unui minuțios control clinic și de laborator.

În *cursul tratamentului*, se face un control des al eficacității și al eventualei nocivități a medicației antimicrobiene (controlul reacțiilor adverse).

b. Asanarea focarului septic și tratarea focarelor secundare *(metasta-*

TABELUL XLV

Medicația antimicrobiană în septicemii
(tabel orientativ)

Agent patogen	Antibiotice de elecție	Teste de control al tratamentului		Observații
		Antibiograma	Puterea bactericidă a serului	
1	2	3	4	5
Staphylococcus aureus sensibil la penicilina G (C.M.I. < 0,1 U.I./ml)	Penicilină G	+++	++	La doze foarte mari (peste 20 milioane U.I./zi) risc de reacții neurotoxice
Staphylococcus aureus rezistent la penicilina G (C.M.I. < 0,1 U.I./ml)	Oxacilină Cloxacilină Meticilină Cefalosporină Gentamicină Lincomicină Rifampicină	+++	+++	Asocierea betalactamină + aminoglicozid (oxacilină + gentamicină) este indicată în formele grave În caz de sensibilizare la peniciline de semisinteză, se folosesc celelalte antibiotice
Streptococcus pyogenes beta-hemolitic (grup A)	Penicilină G Penicilină V Eritromicină Cefalosporină Lincomicină	±	+	În caz de alergie la penicilină, se folosesc celelalte antibiotice Tulpini rezistente la tetraciclină
Streptococcus (grup B)	Idem Aminoglicozid	±	+	
Streptococcus viridans	Penicilină G + streptomicină	+++	++	Cefalosporine sau lincomicină, în caz de sensibilizare
Streptococcus faecalis (enterococ) (grup D)	Penicilină G + streptomicină sau Ampicilină + streptomicină	+++	+++	Asocierea de antibiotice are efect sinergic
Streptococcus pneumoniae	Penicilină G Eritromicină Cefalosporină Lincomicină	++	++	În caz de alergie la penicilină, se folosesc celelalte antibiotice S-au comunicat tulpini rezistente la penicilină
Streptococcus (anaerobi)	Penicilină G Cefalosporină Lincomicină	++	++	
Neisseria meningitidis	Penicilină G Cloramfenicol Cotrimoxazol Rifampicină	+	—	Numai în caz de alergie la penicilină, se recurge la celelalte antibiotice

Continuare tabelul XLV

1	2	3	4	5
Neisseria gonorrhoeae	Penicilină G Spectinomicină Ampicilină	+	—	Penicilină+probenecid
Bacillus anthracis	Penicilină G Tetraciclină Eritromicină	—	—	
Listeria monocytogenes	Ampicilină + streptomicină Eritromicină Tetraciclină	+	+	
Corynebacterium acnes (și saprofite)	Eritromicină Penicilină G	++	+	
Clostridium perfringens (și alte clostridii)	Penicilină G Cefalosporine	—	—	
Bacteroides fragilis	Lincomicină Clindamicină Cloramfenicol Tetraciclină Rolitetraciclină	++	—	Antibiograma este dificil de executat Asocieri de antibiotice sînt des necesare
Bacteroides (alte specii)	Penicilină G Clindamicină Cloramfenicol Cefalosporină Metronidazol	+	—	
Escherichia coli *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Providencia*	Gentamicină Tobramicină Kanamicină Amikacină Cotrimoxazol Ampicilină Cefalosporine	+++	++	Asocierile de antibiotice sînt des necesare Se aplică doza maximă Tratament prelungit
Proteus mirabilis (indol-negativ)	Gentamicină Tobramicină Amikacină Cotrimoxazol Cefalosporine	+++	+++	Ureidopeniciline (mezlocilina)
Proteus vulgaris *P. rettgeri* *Morganella (Proteus)* (indol-pozitivi)	Gentamicină + carbenicilină sau ticarcilină	+++	+++	Ureidopeniciline Chinolone
Salmonella typhi	Cloramfenicol Cotrimoxazol Ampicilină	+	—	Cloramfenicol per os (!) Tulpini rezistente în unele țări Chinolone (ciprofloxacina)
Salmonella (alte specii)	Ampicilină Cotrimoxazol Cloramfenicol	+++	+++	Chinolone de generația a III-a (ciprofloxacina, ofloxacina)
Shigella	Cotrimoxazol Ampicilină	—	—	Situații rarisime

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XLV

1	2	3	4	5
Serratia marcescens	Gentamicină Tobramicină Amikacină Kanamicină Cotrimoxazol Cloramfenicol Cefalosporine	+++	+++	Alegerea antibioticului se face în funcție de antibiogramă
Acinetobacter (Mima-Herellea)	Gentamicină Tobramicină Amikacină Cloramfenicol	+++	+++	
Haemophylus influenzae	Ampicilină Cloramfenicol Cotrimoxazol	+++	+++	Tulpini rezistente la ampicilină apar adesea În meningite se indică cloramfenicolul
Pseudomonas aeruginosa	Gentamicină (sau tobramicină sau amikacină)+ carbenicilină (sau ticarcilină)[52] Cefalosporine	+++	+++	Tulpini rezistente frecvent Antibiogramă indispensabilă Asocierea aminoglicozid+carbenicilină (sau ticarcilină) este preferabilă. Cefalosporina de generația a III-a
Pasteurella multocida	Penicilină G Eritromicină Tetraciclină	+	+	
Yersinia enterocolitica	Cloramfenicol Streptomicină Tetraciclină	++	++	
Francisella tularensis	Streptomicină Tetraciclină Cloramfenicol	+	+	
Brucella	Tetraciclină Streptomicină Cotrimoxazol	±	±	
Actinomyces israelii	Penicilină G Cotrimoxazol Tetraciclină	++	++	Doze mari și durată lungă de tratament (3—6 luni), urmată de 1—2 ani cu penicilină V (terapie de întreținere)
Nocardia	Cotrimoxazol Ampicilină Tetracicline	++	++	Variații în sensibilitatea tulpinilor la antibiotice Rezistență la penicilină
Candida spp.	Amfotericina B Flucitozină	±	±	Pot apărea tulpini rezistente la flucitozină
Aspergillus	Amfotericina B+ flucitozină	±	±	
Cryptococcus neoformans	Flucitozină+ amfotericină B	±	±	Poate să apară rezistență la flucitozină
Histoplasma capsulatum *H. duboisii* (africană)	Amfotericină B Miconazol	±	±	Cazuri de import în țara noastră
Coccidioides immitis	Amfotericină B Miconazol	±	±	

ze). Sînt obiective principale, care necesită manopere chirurgicale, ca de ex., chiuretaj uterin (în caz de avort septic), toaleta plăgii septice, drenajul focarului principal și al metastazelor, excizii, introducerea locală de antibiotice etc. Uneori, în septicemii cu focare endocardice nesterilizabile prin antibiotice, se recurge la excizarea chirurgicală a valvulelor și înlocuirea lor cu valvule din material plastic. În septicemiile post abortum, se practică un tratament conservator[30], cu chiuretarea și păstrarea uterului, histerectomia rămînînd o măsură de excepție.

c. **Corectarea dezechilibrelor funcționale și metabolice** *(vezi cap. 9)* p. 238

d. **Creșterea rezistenței nespecifice antiinfecțioase.** Se realizează prin:

— *transfuzii de sînge* (mai ales cînd există anemie accentuată);

— *transfuzii cu concentrat de granulocite* (în leucopenii severe);

— *imunoglobuline standard* (doze mari: 0,5 ml/kilocorp) sau *imunoglobuline pentru administrare intravenoasă* (Sandoglobin, Gamma-venin)*. Recent (1985), s-au preparat imunoglobuline cu conținut mare în anticorpi IgM. Efectele terapeutice par foarte bune în septicemii, mai ales la bolnavii cu imunodepresie;

— *anabolizante de sinteză, vitamine, hrană parenterală* (soluție de aminoacizi).

e. **Medicația patogenică și simptomatică.** *Corticosteroizii* sînt indicați numai în cazurile complicate cu *șoc septic* (vezi cap. 11) și în unele septicemii cu *toxemie intensă* și însămînțări pulmonare septice de tip granulic (stafilococice etc.), pentru efectul lor antitoxic (protecție lisosomală), antiinflamator și hemodinamic.

Oxigenul, tonicele cardiace, stimulatoarele beta-adrenergice (izoprenalina) sînt utile și deseori indispensabile. În septicemiile grave, cu hemoliză și insuficiență renală, se recurge la *exsanguinotransfuzie* sau la *hemodializă*[28].

În septicemiile cu anaerobi și în gangrena gazoasă, pe lîngă tratamentul antimicrobian, antitoxic și chirurgical, s-a aplicat cu succes terapia cu *oxigen hiperbaric*.

Terapia cu *heparină* este indicată, cînd se suspectează *sindromul de coagulare intravasculară diseminată* sau apariția unor *tromboflebite* (tromboflebite pelvine, frecvente în septicemiile de origine genitală la femei). Experiența de pînă acum a arătat că heparinoterapia poate controla sindromul de coagulare diseminată, dar nu modifică evoluția și mortalitatea septicemiilor[15]. La această ineficacitate, se adaugă riscul hemoragiilor, mai ales la cei cu insuficiență hepatică[15].

*

Terapia optimă a septicemiilor nu este încă rezolvată, așa cum arată rata de *mortalitate înaltă*, care se menține de mai mulți ani: 25—30%, în septicemia stafilococică, și 30—60%, în septicemiile cu bacili gramnegativi. Se pare că utilizarea antibioticelor s-a apropiat de plafonul maxim al eficienței acestora. În continuare, *scăderea mortalității* trebuie urmărită prin:

— ameliorarea terapiei patogenice și de corectare a tulburărilor metabolice;

— intensificarea și dezvoltarea imunoterapiei nespecifice;

— introducerea în terapeutica septicemiilor a unor seruri imune specifice, mai ales față de bacilii gramnegativi, sau a unui ser imun față de antigenul glicolipidic comun („core antigen") al acestora. Un astfel de ser imun față de bacilii gramnega-

* În țara noastră, sînt produse de Institutul Cantacuzino din București.

Scanned with OKEN Scanner

tivi (*Esch. coli, Klebsiella, Salmonella, Serratia, Pseudomonas*) a fost utilizat recent cu succes în scăderea mortalității, mai ales în septicemiile cu șoc toxico-septic[6]. Anticorpii specifici respectivi, de tip IgM, protejează împotriva endotoxinelor[64].

PROFILAXIE

Măsuri generale. *Profilaxia septicemiilor* este posibilă prin diferite măsuri, dintre care multe depind de colaborarea dintre medic și bolnav. Astfel, trebuie realizată *depistarea precoce și tratamentul corect al focarelor septice* (dentare, cutanate, viscerale) *și al plăgilor septice.*

O atenție deosebită trebuie acordată persoanelor cu *vechi leziuni cardiace reumatismale* sau de altă natură, care constituie o atracție deosebită pentru fixarea germenilor și declanșarea septicemiei, cu ocazia unei bacteriemii tranzitorii. La aceștia, intervențiile stomatologice, otorinolaringologice și chirurgicale pe focare septice trebuie să se însoțească obligatoriu, de o protecție pre- și postoperatorie cu antibiotice.

Prevenirea avorturilor septice trebuie realizată prin măsuri organizatorice și de educație sanitară.

O grijă deosebită trebuie acordată *persoanelor supuse la corticoterapie, sugarilor, bătrînilor* și *persoanelor debilitate,* care pot ușor realiza septicemii.

Măsuri de prevenire a septicemiilor „iatrogene". Pe primul plan, se situează măsurile de *igienă, asepsie, antisepsie* și *dezinfecție,* în toate unitățile sanitare, în timp ce profilaxia cu antibiotice trebuie utilizată cu multă parcimonie și stricte indicații (vezi cap. 8).

Profilaxia septicemiilor de cateter se realizează printr-o perfectă asepsie a realizării cateterismului intravenos, indicații strict necesare, durată scurtă (sau schimbarea venei după 3 zile), evitarea cateterismului la membrele inferioare, pansarea locală cu unguente cu antibiotice *(Negamicin B).* La orice semn de inflamație locală, se scoate cateterul și se fac culturi (controlul bacteriologic al unei eventuale infecții sau septicemii).

Antisepsia și *asepsia,* în toate intervențiile chirurgicale și procedurile medicale (cateterisme la urinari, injecții, perfuzii intravenoase) au o mare valoare profilactică, ca și evacuarea și drenajul la timp al focarelor purulente.

În *chirurgia colorectală,* se recomandă utilizarea preoperatorie (2—4 zile înainte), pentru sterilizarea acestuia, de antibiotice, ca: *neomicină* sau *gentamicină+metronidazol* (2 g/24 de ore); sau cu *lincomicină* (1,5 g/zi) sau *tetraciclină.* Într-un studiu cu grup control, în grupul care a primit profilactic gentamicină+metronidazol au apărut numai 4% septicemii, față de 48% septicemii, cu un deces, în grupul de control[24].

În perspectivă, apare rațională prepararea unui vaccin cu un antigen comun lipozaharidic al bacililor gramnegativi, ca și pregătirea unui ser imun (pentru prevenirea șocului infecțios).

BIBLIOGRAFIE

1. ATKINSON, K. și colab. — Septicaemia in the Neuropenic Patient, *Brit. med. J.*, 1974, *3*, 244.
2. ALEXANDRESCU D. și colab. — Considerații asupra insuficienței renale acute post abortum, *Viața med.*, 1959, *4*, 339.
3. BARON, D. și colab. — Intérêt du metronidazole dans les septicémies à Bacteroïdes fragilis, *Nouvelle Presse méd.*, 1975, *9*, 667.
4. BALTIEV ARIADNA și colab. — Afectarea pleuropulmonară în septicemii, *Viața med.*, 1978, *25*, 543.

Scanned with OKEN Scanner

5. BITTNER, J. și colab. — Agenții bacterieni ai infecțiilor post-abortum și post-partum, *Microbiologia* (Buc.), 1986, *31*, 335.
6. BRAUDE, A. I. și colab. — Antiserum treatment of gram-negative bacteriemia, *Schweiz. med. Wschr.*, 1978, *108*, 1 873.
7. BRYANT, R. și colab. — Factors affecting Mortality of Gram-negative Bacteriemia, *Arch. intern. Med.*, 1971, *127*, 120.
8. BRYAN, C. S. și colab. — Gram-negative Bacillary Endocarditis; Interpretation of the Serum Bactericidal Test, *Amer. J. med.*, 1975, *58*, 205.
9. BANKS, D. și colab. — Infections from Intravenous Catheters, *Lancet*, 1970, *I*, 443.
10. BENTLEY, D., LEPPER, M. — Septicemia Related to Indwelling Venous Catheter, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, *205*, 1 749.
11. BERGER, ST. și colab. — Bacteraemia after the Use of an Oral Irrigation Device, *Ann. intern. Med.*, 1974, *80*, 510.
12. CĂRUNTU, FL., MERMEZAN, ELENA — Hemocultura cu vacuum în diagnosticul septicemiilor. Studiu comparativ pe 781 cazuri, *Viața med.*, 1978, *29*, 19.
13. CĂRUNTU, FL. — Antibioterapia intermitentă zilnică în unele infecții bacteriene grave, *Med. internă (Buc.)*, 1976, *28*, 261.
14. CHIOTAN, M. — Manifestarea clinică și de laborator a agresiunii celulare în septicemiile adultului, Teză de doctorat, I.M.F.-București, 1977.
15. CORRIGAN, J. — Heparin Therapy in Bacterial Septicemia, *J. Pediat.*, 1977, *91*, 695.
16. DASCHNER, F. și colab. — Sepsis in der Kinderchirurgie, *Münch. med. Wschr.*, 1974, *116*, 1 225.
17. DASCHNER, F., MARGET, W. — Intensivpflegestation: ein Mekka fur Bakterien, *Beihefte Z. Klin. Pediat.*, 1973, *70*, 105.
18. DELEANU, C. — Considerații asupra septicemiilor în Clinica de boli infecțioase din București, între 1941 și 1951. Lucrare de diplomă, București, 1952.
19. DORFF, G. și colab. — Pseudomonas Septicemia, *Arch. intern. Med.*, 1971, *128*, 591.
20. DUPUIS, GH., CLAUSE, M. — Mortalité au cours de 131 épisodes de septicémies à germes gram-negatifs, *Schweiz. med. Wschr.*, 1982, *112*, 46.
20bis. DENTON, C. și colab. — Bacterial Endocarditis following Cardiac Surgery, *Circulation*, 1957, *15*, 525.
21. EADE, M., BROOKE, B. — Fatal Bacteriemia in Cases of Ulcerative Colitis Submitted to Colectomy, *Lancet*, 1969, *1*, 1 008.
22. ERDMANN, D. — Die septisch Infectionen der Neugeborenen, *Münch. med. Wschr.*, 1968, *18*, 1 109.
23. FASS, R. și colab. — Clindamycin and Gentamycin for Aerobic and Anaerobic sepsis, *Arch. intern. Med.*, 1977, *137*, 29.
24. FEATHERS, R. S. și colab. — Prophylactic Systemic Antibiotics in Colo-rectal Surgery, *Lancet*, 1977, *II*, 4.
25. FREID, A., VOSTI, L. — The Importance of Underlying Diseases in Patients with Gram-negative Bacteriemia, *Arch. intern. Med.*, 1968, *121*, 418.
26. GLOVER, L. și colab. — Infusion Catheter Sepsis: an Increasing Threat, *Lancet*, 1971, *I*, 148.
27. GHIȚESCU, T. și colab. — Aneurismi nel corso di endocarditi maligne, *Minerva cardioangiol.*, 1969, *17*, 174.
28. GUÉDON, J. și colab. — Les insuffisances rénales aigues postabortum et postpartum, *Rev. Prat. (Paris)*, 1969, *19*, 1 689.
29. GOULLET, P., PEPIN, H. — Bacillus cereus Septicemia, *Lancet*, 1974, *I*, 761.
30. HAWKINS, D. și colab. — Conservative Management of Septic Chemical Abortion with Renal Failure, *New Engl. J. Med.*, 1975, *292*, 722.
31. JEVETT, J. și colab. — Childbed Fever a Continuing Entity, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, *206*, 344.
32. KIASTERSKI, J. — Les septicémies causées par les bacilles à Gram negatif, *Nouvelle Presse méd.*, 1972, *1*, 183.
33. LEFROCK, J. și colab. — Transient Bacteriemia assoc. with Sigmoidoscopy, *New Engl. J. Med.*, 1973, *289*, 467.
34. LEVIN, J. — Gram-negative Sepsis: detection of Endotoxemia with the Limulus Test, *Ann. intern. Med.*, 1972, *76*, 1.
35. MAKI, D. și colab. — Infection Control in i.v. Therapy, *Ann. intern. Med.*, 1973, *79*, 867.
36. MAKI, D. și colab. — Nationwide Epidemic of Septicemia caused by Contaminated Intravenous Products, *Amer. J. Med.*, 1976, *60*, 471.
37. McENTEGRAT, M., PORTERFIELD, J. — Bacteriemia Following Dental Extractions, *Lancet*, 1949, *II*, 596.
38. McCABE, W. R., JAKSON, G. G. — Gram-Negative Bacteriemia, *Arch. intern. Med.*, 1962, *110*, 847.

Scanned with OKEN Scanner

18

ENDOCARDITE INFECȚIOASE

INTRODUCERE. DEFINIȚII. CLASIFICARE

Endocardita infecțioasă este o formă particulară de septicemie, în care focarul infecțios primar este localizat pe endocard (valvulele cardiace sau endocardul parietal). Infecția se realizează, de obicei, pe un defect preexistent orificial sau al endocardului parietal (leziune preexistentă în aprox. 60% din cazuri) sau direct pe endocard ori pe orificii, fără o veche leziune anterioară. Ulterior, poate fi afectat și sectorul arterial (aortită sau arterită, la nivelul coarctației de aortă sau al unei fistule arterio-venoase).

Etiologic, endocardita infecțioasă poate fi determinată de *bacterii, fungi, rickettsii (Coxiella burneti).* Termenul de *endocardită bacteriană* este mai restrîns.

Clasificarea endocarditelor se face după *criteriul etiologic.*

După *evoluție,* se deosebesc 2 tipuri principale de endocardită:

— *endocardita acută* (denumită și malignă, pentru gravitatea ei);

— *endocardita subacută* (termen uneori identic cu acela de *endocardită lentă;* alteori, endocardita lentă este considerată ca o variantă).

Descrierea unei forme cronice de endocardită este mai puțin acceptată.

Împărțirea în cele 2 forme clinice — *acută* și *subacută* — este acceptată, fiind justificată pentru rațiuni clinice, de prognostic și tratament, precum și etiologice.

Endocardita acută prezintă un tablou acut septic, cu debut brutal și distrugere rapidă a valvulelor, care anterior erau sănătoase. Uneori, această formă de endocardită se instalează în cîteva ore, iar tratamentul antibacterian nu poate împiedica distrugerea valvulelor. Este produsă mai ales de stafilococi, enterococi și bacili gramnegativi. Se apreciază că supraviețuirea într-o astfel de endocardită poate ajunge la 80%, cu condiția ca bolnavul să trăiască timpul necesar, pentru ca terapia antimicrobiană să acționeze cel puțin 2 săptămîni.

Endocardita subacută (lentă) are un debut insidios, cu evoluție pre-

Scanned with OKEN Scanner

lungită, diagnosticată în practică cu întîrziere uneori de săptămîni (!). Este determinată mai ales de germeni cu patogenitate mai redusă: streptococi viridans, alfa- și beta-hemolitici.

Evoluția și *prognosticul* sînt mult mai grave în endocardita acută, care are o mortalitate de 45%, față de 20% în endocardita subacută[28].

Aceste aspecte sînt importante pentru o conduită diferențiată de *diagnostic* și *tratament*: de extremă urgență în endocardita acută, în timp ce endocarditele subacute permit o abordare terapeutică mai liniștită.

Noțiunea de *endocardită abacteriană* sau cu „hemoculturi negative" (5—15% din cazuri) tinde să dispară, datorită unei mai bune elucidări etiologice și se explică prin existența cazurilor cu etiologie fungică, rickettsiană, sau cu forme modificate de bacterii (forme L, sferoplaști) prin tratamentul antimicrobian anterior.

În ultimii ani s-au introdus și termeni de:

— *endocardită pe valve native* (naturale);

— *endocardită pe valve prostetice* (ținînd seama de frecvența protezelor valvulare, complicate cu endocardite).

Importanța endocarditelor apare pe mai multe planuri:

— Ca *morbiditate*, numărul endocarditelor prezintă o tendință de creștere în ultimii ani. În Elveția, s-a apreciat o morbiditate de 5 : 100 000 de locuitori. O serie de endocardite acute sînt favorizate de progresul terapeutic: operațiile pe cord (endocardita prin proteze valvulare a crescut de la 2,9% la 9,1% din totalul endocarditelor în perioada 1958—1967 în S.U.A. și la 29% în prezent)[35, 42].

— Ca *gravitate*, endocardita păstrează un prognostic sever, cu o mortalitate încă ridicată, care nu scade sub 20—30%, din cauza unor complicații septice și mecanice importante. Cauzele morții (după Robinson, 1972) sînt: decompensarea cardiacă în 61%, persistența infecției în 16%, embolii septice în 8%, alte cauze 15%.

— Endocarditele necesită o *terapie lungă și scumpă*, cu antibiotice costisitoare, cu spitalizare prelungită (2—3 luni).

— Soluțiile *profilactice*, deși există, necesită mai multă atenție în practică pentru a fi evaluate.

ETIOLOGIE

Orice microorganism patogen este apt, teoretic, să determine o endocardită infecțioasă. Cu mult, cel mai frecvent intervin *bacteriile* (90—95% din cazuri); în rest, agenții etiologici sînt reprezentați de unii *fungi (Candida, Aspergillus, Histoplasma)* și foarte rar de *rickettsii* (*Coxiella burneti*, agentul febrei Q)[28] și de *Chlamydia*.

Streptococii și *stafilococii* (variate specii) domină etiologia endocarditelor (peste 80% din cazuri).

În ultimile decenii, au apărut unele modificări în spectrul etiologic[10, 21]. *Streptococii viridans* au scăzut de la 90% în 1940 la 30—40% în prezent, iar *pneumococii* de la 15% în 1944 la 1% în prezent. A crescut frecvența *stafilococilor* (*Staph. aureus* și *Staph. epidermidis*), în special în endocarditele după operații pe cord, și a *bacililor gramnegativi*.

Proporția microorganismelor în etiologia endocarditelor[22]: *streptococi* 60—80% (streptococ viridans 30—40%; enterococ 10%; alți streptococi 20—30%); *stafilococi* 10—30% (coagulazopozitivi 9—27%, coagulazonegativi 1—3%); *alte microorganisme* 3—10% (pneumococ, gonococ,

salmonele, H. influenzae, H. parainfluenzae, Serratia, Bacteroides, Klebsiella, Corynebacterium acnes, Candida, Aspergillus, Coxiella burneti).

Agenții cei mai frecvenți sînt *streptococii alfa-hemolitici*[14] *(Str. viridans)*, care cuprind mai multe specii: *Str. intermedius* (sau *Str. milleri*, cel mai virulent), *Str. mitis*, *Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. salivarius*. În al doilea rînd, urmează *enterococii (Str. faecalis, Str. bovis)*, cu poartă de intrare intestinală.

Dintre *stafilococi*, *Staph. aureus* constituie agentul etiologic principal al endocarditelor acute, în timp ce *Staph. epidermidis* pe acela al endocarditelor pe proteze valvulare. Celelalte bacterii intervin mai rar.

Rickettsii. Coxiella burneti constituie o cauză rară, deși în unele țări (Anglia) formează 3% din etiologia endocarditelor (în cadrul unor febre Q cu evoluție cronică)[28].

Profilul etiologic al endocarditelor. În anii 1977—1983, pe 125 cazuri internate în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina (după Cristina Mociorniță): *streptococi viridans* 21,3%; *enterococi* 14,4%; *streptococi grup N* 0,8%; *Staphylococcus aureus* 20%; *Staph. epidermidis* 10,4%; *bacili gramnegativi* 11,2%; *anaerobi* 2,4%; *asocieri de germeni* 9,3%; hemoculturi negative în 9,3% din cazuri.

Endocarditele infecțioase cu hemoculturi negative se reduc din ce în ce, numeric, pe măsura ameliorării diagnosticului de laborator.

Numărul de hemoculturi, necesare pentru diagnosticul endocarditelor, este de 5—10. Astfel, un număr de 7 hemoculturi a permis un diagnostic în 96,5% din cazuri, în timp ce cu 1 hemocultură, diagnosticul s-a reușit numai în 60,5% din cazuri[3]. După alții, sînt necesare 5 hemoculturi[22].

Un studiu pe 52 de cazuri de endocardită infecțioasă[29] cu hemoculturi negative a dat următoarele rezultate:

— în unele cazuri, s-au izolat germeni neobișnuiți, dificil de cultivat;

— în alte cazuri, lipsa de bacterii viabile s-a datorat supresiunii acestora prin antibioticoterapia anterioară;

— în alte cazuri, au fost erori de laborator, izolîndu-se din valvule, la necropsie, germeni patogeni;

— în alte cazuri, nu s-a confirmat necropsic diagnosticul de endocardită infecțioasă.

Din analiza a 25 de cazuri cu *hemoculturi negative*, s-au constatat la necropsie vegetații valvulare în 21 de cazuri, din care în 9 cazuri s-au cultivat: streptococi (2 cazuri), streptobacil, stafilococ auriu, Staphylococcus epidermidis (3 cazuri), Aspergillus și Mycobacterium gordoni; în alte 6 cazuri, s-au văzut pe frotiuri (dar nu s-au cultivat): coci grampozitivi (2), coci gramnegativi (2), Histoplasma (probabil) și bacterie (probabil).

Endocarditele cu etiologie mixtă (2 germeni) sînt mai rare, însă pun probleme terapeutice.

Cauze predispozante. Ca *sex*, bărbații sînt mai frecvent afectați de endocardite decît femeile (2 : 1).

Ca *vîrstă*, se constată în ultimii ani, o deplasare a morbidității prin endocardite infecțioase către vîrstnici, probabil din cauza creșterii ponderei acestor persoane, a leziunilor degenerative cardiovasculare caracteristice acestei vîrste, precum și frecventelor infecții ale tractului urinar și ale aparatului bronhopulmonar.

Anormalitățile și leziunile cardiace preexistente reprezintă cauze favorizante pentru grefarea infecției în aprox. 60% din cazuri. Acestea pot fi: *defecte congenitale de cord și vase*

Scanned with OKEN Scanner

(defecte de sept, persistența canalului arterial etc.), *valvulopatii reumatismale* anterioare, cu defecte orificiale.

În circa 40% din cazuri, grefa septică se realizează pe un *endocard normal*, ceea ce realizează mai frecvent stafilococii, enterococii și bacilii gramnegativi.

Implantarea de valvule cardiace artificiale reprezintă o altă cauză favorizantă; frecvența acestor endocardite a ajuns în S.U.A., la 9—13% din totalul endocarditelor[42]. În această endocardită, sînt implicați (în ordinea frecvenței): *stafilococi* (auriu, epidermidis), *streptococi*, *bacili gramnegativi* și, uneori, *Corynebacterium acnes*[17] și *fungi (Candida, Aspergillus)*[35]. S-au observat epidemii de endocardite pe valvule artificiale, cu *Staph. epidermidis*, în aceeași sală de operații[37].

PATOGENIE

Endocardita este o *septicemie de tip particular*, determinată de grefarea agentului infecțios pe endocard, în funcție de anumite condiții favorizante și de calitățile patogenice ale acestor germeni, în special *adezivitatea* (afinitatea pentru un anumit țesut), din care decurg aspecte patogenice clinice și terapeutice, caracteristice acestui tip de septicemie.

Poarta de intrare. Microorganismul patogen, care realizează bacteriemia și grefarea pe endocard, pătrunde prin foarte variate porți; de multe ori, poarta de intrare, aparent banală, trece neobservată, dar alteori este marcată printr-un episod evident *provocat*, traumatic și infecțios (cateterism cardiac, operație pe cord sau alte proceduri medico-chirurgicale, care pot declanșa bacteriemii). Se apreciază că *29% din totalul endocarditelor infecțioase sînt dobîndite în spital*[42], după variate proceduri de explorare sau chirurgicale.

Bacteriemii „spontane" (sau „naturale") survin în urma unor infecții banale, cum sînt cele dentare (abcese apicale, periodontite), sinuzite, pneumonii, infecții urinare, enterocolite severe (toxiinfecții alimentare).

Bacteriemiile apar frecvent *după variate proceduri*, de la cele mai simple și aparent inofensive (periatul pe dinți), pînă la proceduri de explorare și operatorii. Cele mai frecvente sedii ale acestor bacteriemii se află în orofaringe, prin focarele dentare și amigdaliene. Extracțiile dentare se însoțesc de bacteriemii în 34% și 75% din cazuri (în caz de extracții pe focare septice), cel mai adesea cu streptococi viridans sau anaerobi (Bacteroides, Fusobacterium, Veillonella, Peptostreptococcus etc.). Bacteriemii streptococice survin în 15% în cursul bronhoscopiilor și în 20—30% în tonsilectomii.

Cateterismele (intravenoase și intracardiace), *operațiile pe cord*, *implantările pe pace maker*, *flebitele septice* sînt modalități din ce în ce mai frecvente, pentru realizarea unor episoade infecțioase, generatoare de endocardite.

Alte modalități importante: hemodializa periodică[46], explorări și operații în infecțiile aparatului urinar (cistoscopii, rezecții prostatice, dilatații uretrale, masaje prostatice etc.).

Intervențiile pe tractul digestiv (chirurgia colorectală) și *rectoscopia* pot declanșa bacteriemii cu enterococi și anaerobi (Bacteroides).

Infecțiile genitale feminine post partum sau avorturile septice intervin adesea în realizarea endocarditelor.

Focarul infecțios primar endocardic. Acesta este sediul leziunii esențiale, care caracterizează endocardita infecțioasă.

Leziunea inițială, sediul localizării și multiplicării microbiene în endocardita infecțioasă, începe cu *lezarea endoteliului endocardic*, urmată de *agregarea trombocitelor* și formarea unui *trombus*, alcătuit din fibrină și trombocite, care se formează pe orice arie din endocard, lezată prin diferite modalități: inflamație anterioară, proces de degenerescență, traumatism endocardic (cateterism, implantare de valvulă etc.). În localizarea acestor leziuni, intervin și forțe hidrodinamice. După Lepeschin (citat de[45]), pe 1 024 autopsii cu endocardită infecțioasă, valvulele mitrale au fost afectate cel mai frecvent (86%), urmate de cele aortice (55%), tricuspide (19,6%), iar cele pulmonare numai în 1,1%, ceea ce demonstrează că stressul mecanic reprezintă un factor critic în localizarea leziunii endocardice. Efectul de jet traumatizează suprafața endotelială, oferind condiții favorabile stabilirii focarului infecțios.

În prima fază, aceste trombusuri sau vegetații, de diferite mărimi, sînt sterile: *endocardită trombotică nebacteriană*. Formarea lor este favorizată și de cateterisme venoase sau cardiace. Astfel, valva tricuspidă este mai frecvent afectată la cateterizați și drogați (cu injecții intravenoase).

În aceste trombusuri, se fixează și se multiplică microorganisme, în cursul unor episoade de bacteriemie (spontane sau provocate prin manopere medico-chirurgicale).

Implantarea microorganismelor patogene (sau potențial patogene) se face în funcție de *adezivitatea* fiecărui microorganism (calitatea de a adera la suprafața lezată), de *calitățile patogenice* ale acestuia și de *intensitatea bacteriemiei*. De ex., stafilococul auriu posedă o mare agresivitate, lezînd suprafețele endocardice normale anterior și distrugînd rapid valvulele atacate; se realizează astfel *forma acută* de endocardită, în care vegetațiile (trombusurile) de pe valvule sînt mai mari și mai friabile, pot fi prezente microabcese, iar distrugerile valvulare prin necroză sînt extinse și rapide. Streptococii viridans, cu o patogenitate mai redusă, se localizează preferențial pe leziuni preexistente, iar procesul infecțios evoluează mai lent și mai puțin intens, realizînd *forma subacută* sau *lentă*.

De la nivelul focarului endocardic, se declanșează *embolii septice*, care pot afecta orice organ, inclusiv peretele arterelor, realizîndu-se *anevrisme* (cerebrale, mezenterice etc.), denumite impropriu anevrisme „micotice"; în organe și țesuturi, se produc *metastaze septice*, *infarcte* și chiar *rupturi*. Emboliile septice reprezintă un aspect caracteristic al endocarditelor.

Sterilizarea vegetațiilor focarului endocardic nu este posibilă spontan, cu toate mijloacele de apărare umorale și celulare, declanșate de organism, care probabil nu pot pătrunde în profunzimea trombusurilor organizate și colonizate cu germeni.

Leziunile sînt cu mult mai frecvent localizate în cordul stîng; leziunile din cordul drept sînt mult mai rare (determină multiple infarcte și embolii pulmonare).

Vindecarea leziunilor valvulare se face prin fibrozări cu cicatrici restrictive și îngroșări, care pot provoca disfuncții hemodinamice reziduale.

Fenomene imunologice și de hipersensibilizare. În cursul endocarditelor infecțioase, se produc modificări imunologice și de sensibilizare, responsabile de o parte din simptomatologia bolii. În aprox. 50% din cazuri, se dezvoltă *factorul reumatoid*; cresc *globulinele* și în special *IgG* și *IgM*; apar *crioglobuline* și *macroglo-*

Scanned with OKEN Scanner

buline; V.S.H. este accelerată. Într-o serie de cazuri, se dezvoltă *complexe imune,* responsabile de glomerulonefrita, care apare uneori, ca și de o serie de vasculite alergice. În patogenia fenomenelor embolice (nodulii Osler, leziunile Janeway), participă de asemenea, pe lîngă embolia microbiană, și fenomene imunoalergice. În unele cazuri, se realizează o degenerescență finală la nivelul endocardului, cu trombusuri sterile: *endocardita marantică.*

S-au diferențiat *2 faze* în evoluția endocarditei infecțioase[12]:

1) *faza infecțioasă* propriu-zisă, cu manifestări de infecție și răspuns la terapia antimicrobiană;

2) *faza imunologică,* reprezentînd un amestec de infecție cronică, nefropatie prin complexe imune, disproteinemie și anemie, creșterea IgM și IgA și depozite de complexe imune pe membrana bazală a glomerulilor renali, pe peretele vascular și în miocard[36].

În 62% din cazurile de endocardită infecțioasă acută, s-au decelat *autoanticorpi anti-miocard* și *anti-rinichi*[14], coincizînd cu hipergammaglobulinemie, prezența de complexe imune, scăderea complementului, apariția factorului reumatoid. Mecanismele imunologice joacă neîndoielnic, un rol important, critic, în progresiunea bolii cardiace, renale și sistemice, care complică endocardita bacteriană. Cazurile, care se însoțesc de apariția acestor fenomene, evoluează cel mai sever, cu persistența febrei, a anemiei, cu insuficiență cardiacă și renală.

S-a constatat prezența de *complexe imune,* în cantități mari, la 90% din bolnavii cu endocardite, față de cantitățile mai mici, constatate la numai 50% din bolnavii cu septicemii fără endocardită. Metoda ar constitui un *criteriu ajutător de diferențiere între endocardita infecțioasă și septicemia fără endocardită:* niveluri de peste 100—200 micrograme de complexe imune sugerează prezența unei endocardite, în timp ce nedetectarea complexelor imune fac improbabilă apariția unei endocardite.

TABLOU CLINIC

Endocardita infecțioasă, acută și subacută, fiind o infecție sistemică, prezintă un tablou clinic foarte variat („pestriț"), putînd afecta orice țesut sau organ și putînd simula orice altă boală.

Febra este cel mai cunoscut fenomen; poate lipsi numai în 3—5% din cazuri (mai ales la bătrîni). Este mai înaltă (39—41°) în endocardita acută, precedată obligatoriu de frisoane și este moderată (37^5—38^5) în endocardita subacută. Se însoțește de anemie și de afectarea stării generale.

Modificările cutanate, frecvente, sînt provocate de fenomene tromboembolice și imunopatologice:

— *Petețiile* sînt extravazări sanguine, intracutane sau în mucoase, datorate unor procese de vasculită alergică. Apar pe extremități și pe mucoase (conjunctivală, bucală).

— *Hemoragiile liniare subunghiale* sînt manifestări similare.

— *Nodulii Osler,* mici noduli eritematoși de mărimea unui mic bob de mazăre, sensibili la presiune, sînt situați intracutan în pulpa degetelor la mîini și la picioare. Durează cîteva ore sau zile. Considerați altădată ca fenomene embolice, astăzi sînt considerați ca fenomene de vasculită alergică.

— *Leziunile Janeway,* leziuni maculopapuloase, de tip hemoragic, apar în palme și pe plante, mai ales în *endocardita acută* (stafilococică); uneori, au aspect net de embolii microbiene și tendință la un conținut pustulo-hemoragic.

Scanned with OKEN Scanner

Degetele în formă de măciucă apar mai rar, în endocardita subacută cu evoluție lungă, netratată.

Modificări cardiace. Suflurile la orificiile cardiace sînt caracteristice în endocardite, dar prezența lor nu este obligatorie (1/3 din bolnavi nu prezintă sufluri cardiace, în primele săptămîni ale bolii). În endocardita acută, suflurile se modifică rapid, semnalizînd mari distrugeri valvulare, sau se instalează rapid în decurs de ore.

Splenomegalia apare în 1/4—1/2 din cazuri.

Fenomenele embolice sînt obișnuite și apar în diferite organe, cu atît mai frecvent cu cît boala rămîne mai mult timp netratată (70%, înainte de era antibiotică). Emboliile septice determină: *infarcte, hemoragii* și *rupturi de vase* (aortă, alte artere: anevrisme, așa-zise „micotice"). Emboliile pot fi: renale (hematurie, albuminurie, fenomene imunologice)[4], pulmonare, splenice, cerebrale, articulare (artrite), osoase (periostite, osteite), oculare (retiniene: peteșii pe retină sau chiar embolia arterei centrale a retinei, cu pierderea vederii sau panoftalmie).

Manifestările neurologice pot fi variate, difuze sau localizate, în funcție de gradul și localizarea emboliei septice (microembolii, cu infarcte cerebrale, anevrisme, hemoragii subarahnoidiene), constînd din: cefalee, modificări senzoriale, stare confuzională, somnolență, semne de focar, encefalopatie toxică, comă. Anevrismele cerebrale formează 10% din complicațiile neurologice ale endocarditelor[30]. Anevrismele sînt determinate de microembolii septice în vasa vasorum ale pereților arteriali, urmate de inflamație, necroză și uneori rupturi.

Modificările hematologice sînt necaracteristice: leucocitoză, uneori importantă (alteori leucograma normală), anemie, V.S.H. mult accelerată. Se constată hipoalbuminemie și creșterea gammaglobulinelor.

FORME CLINICE

Forme clinice după evoluție:

— *Endocardita acută* are un *debut zgomotos,* febră mare, frisoane puternice și o *evoluție rapidă* (uneori catastrofică), cu distrugerea valvulelor, modificări importante ale zgomotelor cardiace (sufluri schimbătoare), insuficiență cardiacă rapidă și embolii multiple în diferite organe (forma pioemică, a vechilor clinicieni) și *exitus* în cîteva zile (forme supraacute) sau 1—2 săptămîni.

De obicei, *evoluția* endocarditei acute se măsoară în zile (față de săptămîni în cea subacută). În 50—80% din cazuri, această formă este provocată de *Staph. aureus.* Ținînd seama de caracterul invaziv, rapid progresiv al leziunilor valvulare, *tratamentul* nu trebuie întîrziat nici 1 oră, după prelevările bacteriologice, administrîndu-se o schemă de *antibiotice* (oxacilină+gentamicină), în doze mari.

— *Endocardita subacută* se instalează *lent,* cu febră moderată, oboseală, anorexie, transpirații și apariția treptată de modificări cutanate și organice. *Evoluția* poate dura 3—6 *luni.* În formele determinate de *Staph. epidermidis* evoluția se poate extinde la *1 an.* Pînă la diagnosticul corect, erorile de diagnostic sînt considerabile[39].

Forme clinice după mecanismul de infecție *(poarta de intrare):*

— *Endocardita la protezați valvulari* (prosthetic valve endocarditis) apare *precoce* sau *tardiv* după 60 de zile de la intervenția chirurgicală. Apare de 5 ori mai frecvent după proteza pe orificiul aortic, față de cea mitrală. Etiologic, domină *stafilococii (Staph. aureus* și mai ales

Scanned with OKEN Scanner

Staph. epidermidis), Corynebacterium spp., *bacili gramnegativi, bacterii oportuniste* și *fungi*. Evoluția este dificilă, ca și tratamentul care trebuie continuat mult timp și, în caz de insucces, îndepărtarea valvei artificiale sau o cură indefinită.

— *Endocardita la drogați* apare în unele țări la cei cu abuz de droguri pe cale parenterală. Etiologia este dominată de *stafilococi, bacili gramnegativi* și *fungi*.

— *Endocardita de cord drept* (10% din endocardite) apare mai frecvent la cei cu *cateterisme intravenoase* sau *cardiace*[32] și se caracterizează prin afectarea valvei tricuspide cu *embolii pulmonare* frecvente, tulburări respiratorii, simptome cardiace discrete, lipsa de leziuni orificiale preexistente. Se diagnostică cu dificultate.

Forme clinice după agentul etiologic:

— *Endocardita stafilococică* cu *Staph. aureus* prezintă tablou de endocardită acută cu *evoluție rapidă*, uneori fulminantă, cu mortalitate de 50%. Moartea se produce din cauza distrugerilor mari valvulare, cu insuficiență cardiacă acută și cu fenomene toxiinfecțioase intense.

Endocardita stafilococică cu Staph. epidermidis și, în general, cu stafilococi *coagulazonegativi*, are evoluție subacută, chiar cronică, apărînd de obicei după intervenții pe cord și în special după protezarea cu valvule artificiale.

Endocardita enterococică cuprinde endocarditele determinate de germenii din acest grup: *Streptococcus faecalis* (cu variantele *Str. zymogenes* și *Str. liquefaciens*), *Str. faecium* și *Str. durans*. Apare de obicei la vîrstnici și la femei cu infecții urinare, genitale și digestive. Evoluția este subacută sau cronică.

Endocardita cu bacterii oportuniste (Corynebacterium, Lactobacillus), care se află pe tegument sau pe mucoase, survine mai ales după operații pe cord. Se diagnostică dificil. Evoluția este subacută cu multiple embolii.

Endocardita cu Haemophilus spp. *(H. influenzae, H. parainfluenzae, H. aprophilus)* este rară (1% din endocardite), dificil de diagnosticat (prin izolarea pe medii speciale) și de tratat.

Endocarditele cu bacili gramnegativi aerobi (Ps. aeruginosa, Proteus, Serratia) și *anaerobi (Bacteroides)* survin pe organisme debilitate, la vîrstnici cu infecții urogenitale și la femei (după avorturi septice) și la drogați, sau după cateterisme infectante. Evoluția este *severă* cu recăderi frecvente și mortalitate mare. Tratamentul necesită asocieri de antibiotice.

Endocarditele cu fungi (Candida, Aspergillus) apar mai frecvent după operații pe cord și la persoane cu stări de imunodepresie. Diagnosticul se face cel mai des din emboliile arteriale, care sînt frecvente. Tratamentul necesită frecvent îndepărtarea chirurgicală a vegetațiilor și înlocuirea valvelor.

Endocardita cu Coxiella burneti, frecventă în unele țări se diagnostică pe baza unui titru în anticorpi de 1/200, cu antigen de faza 1 (în Anglia 11% din 839 cazuri de febră Q)[28].

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII

Persistența febrei[16, 31] sau reapariția ei se observă frecvent (50% din cazuri), avînd următoarele cauze:

— infecție endocardică persistentă (nesterilizabilă, abcese pe valve);

— febră prin formarea de complexe imune circulante (beneficiază de corticoizi);

— embolii mutiple organice;

— sensibilizare la antibioticele folosite (ampicilină etc.);

— rezistență la antibiotice;
— flebită de cateter.

Complicații cardiace: insuficiențe orificiale (rupturi valvulare mai mult sau mai puțin extinse), infarct miocardic (embolii, tromboze sau anevrisme rupte ale coronarelor), supurații localizate (abcese miocardice, pericardite), miocardite; insuficiență cardiacă (frecventă, rezultată din leziunile mai sus descrise).

Complicații extracardiace: embolii septice (metastaze cu formări de abcese sau supurații în diferite organe) sau infarcte septice; anevrisme așazise „micotice"[18] (prin embolizări în vasa vasorum), a căror incidență este apreciată la 15% din endocardite cu localizări în vasele periferice, viscerale și cerebrale (complicație letală); glomerulonefrită difuză sau embolică; diverse abcese în variate organe; accidente hemoragice cerebrale, meningite, encefalite.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Este adesea dificil și pretabil la multiple confuzii, pe o lungă durată (în cazul formei subacute). În mod justificat, s-a spus despre endocardite că sînt dificil de diagnosticat, dificil de tratat, dificil de prevenit[49].

Date clinice. Anamneza amănunțită asupra unor episoade infecțioase naturale sau iatrogene prezintă o mare importanță, ca și examenul clinic minuțios al cordului și al celorlalte organe și țesuturi. Criteriile clasice de diagnostic sînt: *prezența unei anormalități cardiace, febră și embolii multiple.*

Examenele de laborator procură date *orientative,* prin examenele curente, și date *decisive,* prin izolarea germenilor din sînge sau din metastaze.

Deseori, există *leucocitoză,* frecvent o leucogramă normală și mai rar, chiar leucopenie; uneori, ușoară monocitoză. *Anemia* există de regulă. *Hematuria* (microscopică) apare în 50% din cazuri și *albuminuria. V.S.H.* este accelerată (100%).

Examenele biochimice arată: *prezența factorului reumatoid* (50%), *hipergammaglobulinemie, scăderea complementului seric.* În unele forme clinice, se detectează *autoanticorpi anti-miocard* și *anti-rinichi*[14, 36]. Prezența de *complexe imune* în niveluri ridicate (100—200 mcg %) sugerează prezența unei endocardite și ar permite diferențierea unei endocardite de o septicemie fără prinderea endocardului[2].

Hemocultura constituie elementul de diagnostic esențial (pentru tehnica recoltării vezi pag. 335). Dezinfecția tegumentului înainte de recoltarea hemoculturii este foarte importantă, pentru a se evita confuzii de diagnostic prin izolarea de difteroizi și stafilococi albi, care se pot găsi pe piele, dar pot fi și agenți etiologici ai endocarditelor. Bacteriemia în endocardită este continuă (1—100 germeni/mmc, în forma subacută), încît 3 (5!) hemoculturi venoase separate, în decurs de 12 ore sînt suficiente pentru diagnostic[40] (înainte de instituirea antibioticoterapiei).

În endocardita acută și în cea supraacută, se recoltează 3 hemoculturi în decurs de 1—2 ore, pentru a începe imediat tratamentul. În forma subacută și în cea cronică, mai ales cînd bolnavii au primit anterior antibiotice, se recomandă practicarea a 5—10 hemoculturi în 1—3 zile.[3] Cînd se suspectează în etiologie germeni deosebiți, se vor folosi medii speciale, inclusiv pentru anaerobi, fungi etc. Cînd se suspectează existența unor germeni cu defect de perete celular (forme L), la persoane tratate anterior, se recurge la hemoculturi pe medii hiperosmolare (sucroză 10—15%).

Scanned with OKEN Scanner

În interpretarea rezultatelor, se ține seama de originea infecției (poarta de intrare și mecanismul de producere) și de datele clinice.

Ecocardiografia este utilă pentru diagnostic, prin detectarea de vegetații valvulare (cu excepția celor prea mici) și pentru diferențierea de degenerescența mixomatoasă a valvulei. Metoda permite și evaluarea modificărilor hemodinamice și este totdeauna utilă pentru intervenția chirurgicală pe cord[6].

Alte metode: electrocardiografia, radiografia, tomografia computerizată (în caz de embolii).

Diagnosticul diferențial. Este extrem de complex și include toate *stările febrile acute și prelungite*, precum și variatele tablouri clinice realizate de embolii și dezvoltarea de infarcte, supurații și fenomene meningocerebrale.

PROGNOSTIC

Prognosticul endocarditelor *s-a ameliorat* apreciabil, odată cu era antibiotică, mortalitatea scăzînd de la 100% cît era înainte de introducerea antibioticelor, la 30% în prezent.

Prognosticul este mai *grav* în *endocardita acută* (45% mortalitate față de 15—20% în endocardita subacută).

Prognosticul este mai *grav* în *endocardita cu germen neizolat* (hemoculturi negative), *la vîrstnici* și *la cei diagnosticați tardiv*.

Cauzele morții: decompensare cardiacă (61%), persistența infecției (16%), embolii septice (8%), alte cauze (rupturi de anevrisme, insuficiență renală etc.).

Prognosticul îndepărtat este însă mai *grav* decît cel inițial, deoarece proporția celor vindecați de endocardită și rămași în viață scade la 75% după 5 ani și 50% după 10 ani[22], mortalitatea tardivă (după vindecarea inițială) survenind prin insuficiența cardiacă, rupturi de anevrisme micotice, embolii și uneori (5—8%) repetarea endocarditei infecțioase.

TRATAMENT

Diagnosticul și terapia endocarditelor infecțioase *nu se pot face în orice spital*, ci numai în spitale special dotate (sau centre de tratament specializate în acest scop), și cu o echipă multidisciplinară.

O condiție esențială pentru reușita tratamentului endocarditelor infecțioase constă în existența unui *laborator special*, dotat pentru diagnostic și pentru controlul tratamentului, și a unei colaborări continue între clinician și laborator.

Condițiile unui tratament optim.
a) *Examene de laborator:*

— *izolarea și identificarea agentului patogen;*

— *testarea sensibilității la antibiotice a agentului izolat;*

— *determinarea concentrației minime bactericide pentru germenul izolat;*

— *„monitorizarea" activității bactericide a serului bolnavului tratat, față de germenul izolat*, prin efectuarea de diluții seriale și stabilirea titrului bactericid obținut. Pentru ca antibioticoterapia instituită să fie considerată eficace, trebuie ca *titrul activității bactericide a serului* (denumit de Balș și N.E.B.=nivelul de eficiență bactericidă) *să fie de cel puțin 1/8*. Titruri de 1/8 și mai mari confirmă un efect bactericid eficace. Acest test bactericid al serului introdus de Schlichter în 1947 este extrem de util pentru controlul terapiei antimicrobiene și în predicția vindecării endocarditelor[5];

— *testarea concentrației de antibiotic în sînge* pentru controlul toxicității acestora (determinarea nivelului optim și evitarea celui toxic).

b) *Folosirea de asocieri sinergice de antibiotice bactericide* (obligatoriu), pentru sterilizarea vegetațiilor fibrotrombocitare cardiace cu germeni prezenți (ceea ce nu se poate obține cu antibiotice bacteriostatice). *Penicilinele, cefalosporinele* și *aminoglicozidele* sînt cele mai indicate.

c) *Antibioticoterapia trebuie să fie aplicată parenteral și de preferință intravenos, în doze maxime*, pentru a se obține concentrații bactericide.

d) *Durata tratamentului antimicrobian* trebuie să fie prelungită, în medie, de *4—6 săptămîni*. Scurtarea tratamentului expune la recăderea procesului infecțios.

e) *Trebuie evitat orice compromis terapeutic* (scăderea dozei eficace, scurtarea tratamentului, folosirea de antibiotice bacteriostatice etc.)[22].

f) În *endocardita acută*, tratamentul trebuie început *imediat*, după un răstimp de 1—3 ore, necesar pentru recoltarea hemoculturilor; în *endocardita subacută*, terapia nu necesită această urgență.

g) *Anticoagulantele sînt contraindicate în endocarditele infecțioase* (risc crescut de embolii septice și hemoragii și lipsa de rezultate)[7]. Se poate continua tratamentul cu cumarinice *(Trombostop)*, prescrise pentru proteze valvulare.

h) *Tratamentul antiinfecțios trebuie completat cu măsuri de corectare a dezechilibrelor metabolice, a anemiei* și a altor modificări morfofuncționale.

Probleme controversate. *Administrarea antibioticelor la intervale mari* (tratament „intermitent"), de ex. 2 perfuzii intravenoase pe zi, la 12 ore interval, ar avea teoretic unele avantaje, deoarece ar surprinde intermitent bacteriile în perioada multiplicării maxime, împiedicînd tendința la formarea de „persisters" (forma L). Administrarea în *bolus* permite realizarea de concentrații înalte de antibiotic la nivelul focarului infecțios, în speranța unei mai eficiente sterilizări. Administrarea intermitentă în bolus este preferată de unii autori, care au obținut rezultate mai bune decît cu perfuzii intravenoase prelungite și repetate des[9].

După experiența noastră tratamentul intermitent (2 administrări la interval de 12 ore) se poate efectua cu același succes în endocardita subacută și în cea cronică (cu Str. viridans, cu enterococi), dar în endocardita acută cu evoluție rapidă și amenințare iminentă *quo ad vitam*, tratamentul antimicrobian continuu și maximal este cel indicat (de ex., în endocardita stafilococică).

Corticoterapia nu intră în tratamentul uzual al endocarditei[7, 26], ci are numai cîteva indicații speciale:

— endocardită acută cu șoc toxicoseptic, cînd se cunoaște agentul patogen și sensibilitatea acestuia la antibiotice;

— cazurile care prezintă „faza a 2-a imunologică" a bolii, cu: febră persistentă și neinfluențată de antibiotice, prezența de complexe imune (nefropatie cu complexe imune), prezența de factor reumatoid, de crioglobuline, de hipergammaglobulinemie, prezența de anticorpi antimiocard, de vasculite alergice;

— însămînțări multiple pulmonare (embolii multiple).

Tratamentul antimicrobian* inițial pînă la identificarea agentului etiologic:

— *Endocardita acută*. Tratamentul se începe *imediat*, după prelevările bacteriologice, cu asocierea *cloxacilină* sau *oxacilină* (12 g/24 ore, intravenos, cîte 2 g la 4 ore interval)+*ampicilină* (12 g/24 ore intravenos, cîte 2 g la 4 ore interval)+

* Dozele indicate sînt pentru adulți.

gentamicină (240 mg/24 ore intravenos, cîte 80 mg la 8 ore interval).

— *Endocardita subacută.* Se administrează asocierea *ampicilină* (12 g/24 ore, intravenos, cîte 2 g la 4 ore interval)+*gentamicină* (240 mg/24 ore, intravenos, cîte 80 mg la 8 ore interval).

În general, cînd se suspectează *etiologia stafilococică*, se începe cu asocierea *oxacilină+gentamicină*. Cînd se suspectează *etiologia enterococică (Str. faecalis)*, se administrează asocierea *ampicilină+gentamicină;* pentru streptococii viridans — *penicilină+streptomicină* (sau gentamicină).

În endocardita subacută, intervalul de administrare la 12 ore este preferat de unii autori, în timp ce alții preferă intervalul de 6 ore.

Tratament după etiologie *(vezi și tabelul XLV):*

— *Endocardita cu streptococ viridans*[33] se tratează cu asocierea *penicilină G+streptomicină,* care are efect sinergic și bactericid, superior folosirii numai penicilinei singure. Durata tratamentului este de 4 săptămîni, dintre care primele 2 cu ambele antibiotice, iar următoarele 2 săptămîni numai cu penicilina G. *Doza* medie de *penicilină G* este de 12 000 000 U.I./24 ore, administrată în 2 perfuzii intravenoase, la interval de 12 ore. *Doza* de *streptomicină* este de 1 g/24 de ore, intramuscular, în 2 prize a 0,5 g. Cu această schemă, se obțin rezultate excelente fără recăderi[47].

Alte scheme de tratament cu doze mai mari de penicilină (14 000 000—16 000 000 U.I./24 de ore), pe o durată mai scurtă (2—3 săptămîni), sau folosirea de penicilină V expun la insuccese (recăderi 10—15%). Dozele foarte mari de penicilină (20 000 000—40 000 000 U.I./24 de ore) sînt inutile, costisitoare și periculoase (prin riscul reacțiilor toxice). Se va da atenție la încărcarea cu K sau Na la dozele mari de penicilină G potasică sau, respectiv, sodică (vezi p. 162). Asocierea de aminoglicozid (streptomicină) previne și riscul apariției de forme L, rezistente la acțiunea penicilinei. De reținut că 40% din streptococii viridans sînt penicilinotoleranți[15].

— *Endocardita cu enterococ* se tratează cu asocierea sinergică *ampicilină* (12 g/24 de ore)+*gentamicină* (3 mg/kilocorp 24 de ore, divizată în 3 doze, la 8 ore, intravenos). Se face controlul periodic al funcției renale și al puterii bactericide a serului. *Durata* tratamentului este de 6 săptămîni. În caz de *alergie la penicilină,* se utilizează *vancomicina* sau *eritromicina* sau un alt antibiotic. Alții recomandă desensibilizarea la penicilină.

Cefalosporinele nu sînt indicate în endocardita enterococică (enterococii fiind extrem de rezistenți la cefalosporine).

— *Endocardita stafilococică.* În prezent, peste 80% din stafilococi sînt rezistenți la penicilina G. Această endocardită este foarte gravă, cu o evoluție uneori fulminantă. Tratamentul trebuie să fie maximal, cu o asociere sinergică (o betalactamină rezistentă la penicilinază+un aminoglicozid) și bactericidă, mai eficace în sterilizarea valvulelor. Schema de elecție (folosită de noi cu succes) este următoarea: *oxacilină* (10—12 g/24 de ore)+*gentamicină* (5 mg/kilocorp/zi). *Durata* tratamentului este de 4—6 săptămîni. În caz de *alergie la penicilinele de semisinteză,* se recurge la o *cefalosporină* (cefazolina) sau la *rifampicină* (deși față de acestea apar rapid mutante rezistente). Alte soluții eficace: *vancomicină+rifampicină*[1].

— *Endocardita cu Staphylococcus epidermidis* (frecventă după operații pe cord), rezistent la multiple antibiotice, necesită un antibiotic ales *pe baza antibiogramei* (o penicilină de semisinteză+un aminoglicozid; o cefalosporină).

Scanned with OKEN Scanner

— *Endocardita cu pneumococ, endocardita cu meningococ* și *endocardita cu gonococ* se tratează uzual cu *penicilină G*, 8 000 000—12 000 000 U.I./24 de ore, cu excepția unor cazuri de pneumococi cu sensibilitate redusă sau cu rezistență la penicilina G[38] și a gonococilor rezistenți la penicilina G. În aceste cazuri, se utilizează *cefalosporine, peniciline de semisinteză, aminoglicozide (spectinomicină* pentru gonococ).

— *Endocarditele cu bacili gramnegativi* necesită asocierea a 2 antibiotice: o betalactamină+un aminoglicozid, cu efect sinergic. Asocierea *ampicilină+gentamicină* este eficace față de numeroase tulpini de *Esch. coli* și *Proteus* sau față de specii de *Salmonella*. Alte asocieri cu efect sinergic sînt: o *cefalosporină+gentamicină; gentamicină+carbenicilină*. Durata tratamentului este de 4—6 săptămîni. Un titru bactericid de 1/3 este mulțumitor.

Endocardita cu Pseudomonas aeruginosa răspunde cel mai bine la asocierea *gentamicină+carbenicilină*. Alte antibiotice active: *cefalosporine* din generația a III-a, *polimixina E (colistina)*. Față de *Ps. cepacia* este activ *cotrimoxazolul*.

— *Endocarditele cu anaerobi* se tratează cu succes, cu *metronidazol*, 2—3 g/24 de ore, activ pe majoritatea anaerobilor (intravenos sau oral)[20]. Alte antibiotice utile: *clindamicina, lincomicina, cloramfenicol, tetraciclina*. Grupul *Bacteroides*, ca și *Fusobacterium* și alți anaerobi gramnegativi și pozitivi, este uniform sensibil la metronidazol, al cărui efect este bactericid.

— *Endocardita fungică* se tratează cu *amfotericina B*, care asociată cu *flucitozina* are un efect sinergic. Pentru doză vezi pag. 197.

— *Endocardita cu Coxiella burneti* necesită un tratament îndelungat, 1 an sau mai mult, deoarece nu există antibiotice bactericide față de rickettsii. Se administrează: *tetraciclină, cloramfenicol*, sau *cotrimoxazol+tetraciclină*. Excizia chirurgicală a valvei infectate este adesea necesară.

— *Endocardita cu hemoculturi negative* se tratează ca endocardita enterococică pînă la elucidarea etiologiei (penicilină+streptomicină; ampicilină+gentamicină).

Controlul răspunsului la tratament. Se face prin *examenul clinic zilnic* (curba termică, starea cordului, splenomegalia, anemia, manifestările renale, fenomenele vasculare), *examene paraclinice, examene de laborator bacteriologice*. Vindecarea bacteriologică necesită o perioadă de observație de cîteva săptămîni, după încetarea tratamentului.

Persistența bacteriemiei arată un tratament antibacterian ineficace, cel mai adesea prin imposibilitatea sterilizării valvulelor infectate. Persistența febrei, cu absența bacteriemiei, poate fi determinată de: formarea de colecții purulente, flebită, embolii, febră de sensibilizare la antibiotic sau altă cauză de febră (boală asociată).

Tratamentul chirurgical al endocarditelor. Are următoarele *indicații*[8,13,19]:

a) *prevenirea decompensării cardiace* (mortală pînă la 100% din cazuri și responsabilă de 60% din mortalitatea prin endocardită);

b) *excizia valvulei infectate, nesterilizată prin antibiotice* (endocardită necontrolabilă prin antibiotice);

c) *repararea sechelelor valvulare*.

Alegerea momentului operației (problemă majoră, pentru internist și chirurg) trebuie stabilită în consult și, în tot cazul, nu prea tîrziu, pentru succesul operației și salvarea bolnavului. Dacă survin semne de suferință cardiacă, dacă se produc embolii repetate sau devine evident că endocardita este refractară la tratamentul antimicrobian, operația tre-

Scanned with OKEN Scanner

buie decisă fără amînare (excizia valvei infectate și protezare cu o valvă artificială). În astfel de cazuri, fără operație, mortalitatea ajunge la 80—100%, în timp ce cu operație se ajunge la numai 20—30% mortalitate[11]. După o altă statistică pe 46 operații s-a obținut numai 9% mortalitate[3].

În *concluzie:*

— temporizarea duce la degradarea miocardului („o eroare tragică");

— infecția activă nu este o contraindicație pentru operație;

— numai intervenția precoce asigură vindecarea;

— existența unei valvule infectate, nesterilizabile=indicație operatorie.

PROFILAXIE

Pentru o profilaxie rațională, trebuie să se țină seama de mecanismul și de modalitățile, atît de variate, de producere a endocarditei și de persoanele care prezintă acest risc, cum sînt persoanele cu *anormalități cardiovasculare*. Dar, se știe că circa 50% din persoanele care dezvoltă endocardita bacteriană subacută nu prezintă un istoric de leziune cardiacă preexistentă[45]. Pe de altă parte, episoadele infectante sînt extrem de variate și frecvente. Iată cîteva exemple, în ordinea riscului (de la peste 80% bacteriemie spre 10%—1%)[23]:

— intervenții stomatologice pe focare septice cu sîngerări;

— tonsilectomia și adenotomia;

— intervenții urologice pe urină infectată;

— cateterisme vezicale;

— intervenții ginecologice pe focare septice;

— operații colo-rectale;

— endoscopii pe tractul intestinal;

— bronhoscopii;

— intubații nazotraheale;

— intervenții chirurgicale pe colecții septice;

— operații pe cord deschis;

— hemodializă;

— cateterisme cardiace.

Indicații cardiologice:

— operații pentru proteze valvulare;

— defecte congenitale valvulare;

— defecte valvulare reumatismale;

— prolaps de valvă mitrală;

— stenoză subaortică idiopatică;

— endocardită bacteriană în trecut.

Față de aceste situații, atît de frecvente în practică, se impune:

— O *profilaxie „primară"* integrală, printr-o perfectă asepsie și antisepsie, în aplicarea tuturor procedurilor exploratorii și terapeutice, precum și evitarea procedurilor greșite, care pot declanșa bacteriemii (stoarcerea unui furuncul, a unui abces).

— O *profilaxie cu antibiotice,* obligatorie, premergătoare și concomitentă, cînd se intervine pe un focar septic. Dificultatea cea mai mare stă în varietatea etiologică a infecțiilor care necesită o astfel de protecție.

Recomandările mai vechi privind *profilaxia cu antibiotice a endocarditelor* au fost îmbogățite pe baza experimentărilor pe animale și a experienței umane de pînă acum. S-a arătat, astfel, că tetraciclina este ineficientă în prevenirea multiplicării streptococilor, chiar cînd diluția de 1/16 de ser a fost capabilă să inhibe *in vitro* creșterea acestora.

Ținînd seama că un mare procent de bacteriemii sînt de origine dentară, s-au stabilit o serie de recomandări[24, 27, 48, 50], pentru persoanele cu mare risc: leziuni orificiale cardiace, prezența de proteze valvulare, intervenții pe cord, cateterisme cardiace etc. Aceste indicații diferă după poarta de intrare, purtătoare a unei flore microbiene variate.

Recomandări profilactice (aplicate în mai multe țări) [24, 34, 48, 50]:

Scanned with OKEN Scanner

1. *Intervenţii pe orofaringe* (extracţii dentare, operaţii gingivale, tonsilectomie, adenotomie). Pentru intervenţii simple, fără vicii cardiace, cu *risc redus*, se recomandă unul din următoarele antibiotice: *penicilina G* (2 milioane U. i.m., cu 1 oră înainte de intervenţie, apoi cîte 1 milion U., la 6 ore după intervenţie); *penicilină V* (2 g oral, cu 1 oră înainte de actul operator, urmat la 6 ore de 1 gram); *ampicilină* sau *amoxicilină* (3 g cu 1 oră înainte, pe cale orală).

La cei cu alergie la penicilină, se recomandă *eritromicină* (1,5 g oral, cu 2 ore înainte şi 600 mg după 6 ore).

Pentru intervenţii cu *risc important*, se recomandă una din următoarele asocieri: *ampicilină* (1—2 g i.m.) + *gentamicină* (1 mg/kilocorp i.m.), cu 1/2 oră înainte de operaţie, urmată la 6 ore de repetarea aceleiaşi asocieri, eventual timp de 48 de ore; *penicilina G* (2 milioane U.) + *gentamicină* (1 mg/kilocorp), cu 1 oră înainte şi din nou aceeaşi asociere la 6 ore după operaţie (eventual timp de 48 de ore).

La cei cu alergie la peniciline, se recomandă asocierea: *gentamicină* (1 mg/kilocorp) + *lincomicină* (1 g i.m.), care se repetă la 8 ore (eventual timp de 48 de ore).

2. *Intervenţii gastrointestinale, urologice şi ginecologice*. Se recomandă asocierea: *ampicilină* (1—2 g, i.m.) + *gentamicină* (1,5 mg/kilocorp) cu 1 oră înainte de intervenţie şi din nou la 6 ore (la nevoie, timp de 48 de ore), sau un singur antibiotic, şi anume *ampicilină* sau *amoxicilină* (3 g înainte, urmată de o doză de 1,5 g după 6 ore).

La cei cu alergie la penicilină, se recomandă *gentamicină* (1,5 mg/kilocorp) + *lincomicină* (1 g i.m.), care se repetă la 8 ore (la nevoie, 48 de ore).

3. *Intervenţii pe cord deschis*. Se recomandă *cefazolină* (1 g, i.v. preoperator, şi apoi 0,5 g la 8 ore, timp de 48 de ore).

BIBLIOGRAFIE

1. BAYER, A., LAMM, K. — Efficacy of Vancomycin plus Rifampin in experimental Endocarditis due to Staph. aureus, *J. infect. Dis.*, 1985, *151*, 157.
2. BAYER, A. şi colab. — Use of Circulating Immune Complex Levels in the Serodifferentiation Endocarditic and Nonendocardic Septicemias, *Amer. J. med.*, 1979, *66*, 58.
3. BELLI, J., WAISBREN, A. — The number of Blood Cultures Necessary to Diagnose Bacterial Endocarditis, *Amer. J. Med. Sci.*, 1956, *231*, 284.
4. BOULTON-JONES, J. şi colab. — Renal Lesions in Subacute Infective Endocarditis, *Brit. med. J.*, 1974, *2*, 11.
5. BRIAN, CH. şi colab. — Gramnegative Bacilary Endocarditis. Interpretative of Serum Bactericidal Test, *Amer. J. Med.*, 1975, *58*, 1 209.
6. BECHER, H. şi colab. — Stellenwert der Echokardiographie in der Diagnostik der akuten bakt. Endocarditis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1983, *108*, 363.
7. BRICAIRE, F. — Traitement des endocardites infectieuses de l'adulte, *Med. et Hyg. (Genève)*, 1982, *40*, 1 090.
8. CACHERA, Y. P. şi colab. — Traitement chirurgical des endocardites bacteriennes à la phase aïgue, *Nouvelle Presse. méd.*, 1978, 7, 3 213.
9. CĂRUNTU FL. şi colab. — Terapia antimicrobiană discontinuă cu diferite scheme în endocarditele bacteriene. Studiu comparativ pe 74 cazuri, *Med. internă (Buc.)*, 1982, *34*, 183.
10. CHASE, K. N. — Infective Endocarditis to Day, *Med. Clin. North. Amer.*, 1973, *57*, 1 383.
11. CRITTIN, J., WALDWOGEL, FR. — Endocardites bacteriennes: aspects cliniques, bacteriologiques et facteurs de pronostic, *Schweiz. Med. Wschr.*, 1977, Suppl. *5*.
12. CODEIRO, A. şi colab. — Immunologic Phase of Subacute Bacterial Endocarditis, *Amer. J. Cardiol.*, 1965, *16*, 477.
13. DIAMANT-BERGER, F., PIWNICA, A. — L'endocardite infectieuse: trois indications chirurgicales, *Gazette méd. France*, 1972, *79*, 5 303.
14. DAS, S., CASSIDY, J. — Importance of Heart Antibody in Infective Endo-

Scanned with OKEN Scanner

19

EPIGLOTITA, LARINGITA ȘI LARINGOTRAHEOBRONȘITA ACUTĂ OBSTRUCTIVĂ (CRUP)

Epiglotita, laringita și *traheobronșita* sînt boli infecțioase *acute* ale segmentului superior al tractului respirator, determinate de variate *virusuri* și *bacterii*, care provoacă o inflamație acută a mucoasei respiratorii cu caracter obstructiv, manifestată prin răgușală, tuse și sufocație acută dramatică. Termenul colectiv de *crup* se acordă astăzi tuturor acestor localizări — glotice, supraglotice și subglotice — care au drept manifestare comună și dominantă *obstrucția respiratorie acută*.

Crupul este astfel un *sindrom*. Termenul de crup a fost atribuit în trecut numai laringitei difterice, în timp ce laringitele acute cu caracter obstructiv de altă etiologie (virală) erau denumite *pseudocrup*. Această nomenclatură este depășită astăzi, termenul de pseudocrup fiind necorespunzător[4, 5], întrucît poate duce la o subevaluare a gravității acestui sindrom, în timp ce crupul difteric a devenit o raritate.

În funcție de segmentele anatomice ale tractului respirator afectate de procesul inflamator, se disting în cadrul sindromului crup următoarele localizări și *tablouri clinice*:

— *Epiglotita acută* sau *supraglotita*, în care procesul inflamator este supraglotic, cuprinzînd glota și fantele laterale.

— *Laringita acută obstructivă* (la nivelul glotei).

— *Laringotraheobronșita obstructivă*.

Incidența mare a acestor localizări infecțioase respiratorii cu caracter sufocant, care apar îndeosebi la copiii mici, dar și la adulți în plină sănătate, gravitatea tabloului clinic și urgența imperioasă a tratamentului salvator conferă o deosebită importanță (uneori medico-legală) acestor afecțiuni „amenințătoare de viață"[16]. Ele sînt responsabile de o parte a cazurilor de moarte subită a sugarilor, iar la adult de tablouri dramatice, de obstrucție respiratorie, cu risc letal[1, 15, 10, 19].

ETIOLOGIE

În etiologia crupului, sînt implicate variate virusuri și bacterii[2] (tabelul XLVI).

TABELUL XLVI

Agenți etiologici ai crupului

Microorganisme	*Frecvent*	*Rar*	*Localizări*
Virusuri	Mixovirus parainfluenzae 1, 2, 3	Virus gripal A Virus gripal B Virus sincițial respirator Coronavirusuri Adenovirusuri Rinovirusuri Enterovirusuri (Coxsackie A-9, ECHO 10, 11, 14) Virusul rujeolic	Laringită Laringotraheobronșită
Mycoplasma		M. pneumoniae	
Bacterii	Haemophilus influenzae (tip B)	C. diphteriae B. pertussis Pneumococ Streptococ Stafilococ	Epiglotită Laringită obstruantă

Dintre *virusuri*, agenții dominanți sînt reprezentați de *virusurile paragripale* (tip 1, 2, 3), care posedă la suprafață o serie de spini constituiți din hemaglutinină și neuraminidază, cu care se fixează de celulele tractului respirator. Tipul 4 se întîlnește mai des la adulți, determinînd afecțiuni ușoare ale căilor aeriene superioare. Celelalte virusuri participă în proporții descrescînde (vezi tabelul XLVI). *Virusul respirator sincițial* este mai frecvent implicat în bronșiolita acută obstructivă a sugarului (catar sufocant sau bronșiolită capilară)[9].

Dintre *bacterii*, pe primul plan se situează *Haemophilus influenzae* (vezi cap. 35), cocobacil gramnegativ, pleomorf, capsulat, cu mai multe tipuri antigenice (*a—f*), între care tipul *b* este pe departe cel mai patogen pentru om. El este sensibil la ampicilină, cloramfenicol, tetraciclină, fluorochinolone, cefalosporine din generația a III-a.

Bacilul difteric se întîlnește mult mai rar, iar *Bordatella pertussis* produce o traheobronșită.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* este foarte mare în unele țări (S.U.A.)[15] și probabil și în restul lumii. Cei mai receptivi sînt copiii mici, care nu posedă anticorpi bactericizi specifici (așa cum prezintă adulții după infecții repetate). Nu sînt exceptați totuși nici unii adulți. Sugarii și copiii mici sînt, de asemenea, foarte receptivi și la infecții cu *paramixovirusuri*, făcînd boala în familie sau în colectivități de copii. După vîrsta de 4 ani, 80% din copii prezintă anticorpi față de virusurile paragripale.

Ca sezon, *infecțiile paragripale* sînt prezente tot timpul anului, cu accentuarea frecvenței în lunile de toam-

Scanned with OKEN Scanner

nă—iarnă, ca și infecțiile cu *H. influenzae*. Ceilalți agenți intervin sporadic sau în epidemii, ca *virusul gripal*.

PATOGENIE

Laringita (laringotraheobronșita) este inițiată, de obicei, de un virus respirator, peste care se adaugă o suprainfecție bacteriană, care accentuează și mai mult procesul inflamator și obstruarea tractului respirator la nivelul cel mai strîmt al acestuia: *orificiul glotic*. Procesul de obstruare laringiană (inflamație virală sau bacteriană) se poate realiza la orice vîrstă, dar cei mai expuși rămîn copiii mici, la care orificiul glotic are un diametru anteroposterior de numai 7 mm, iar cel transversal de 4 mm (o arie de 14 mm^2). Este suficient, la copil, 1 mm de edem, pentru ca orificiul glotic să fie redus cu 35%, în timp ce la adult 1 mm de edem produce numai răgușeală, fără obstrucție respiratorie. Din această cauză, crupul viral apare cu incidență maximă la copii între 6 luni și 4 ani (mai ales sub 2 ani), fiind mai frecvent la băieți (70%).

Epiglotita acută și *laringotraheita obstructivă* survin însă des și la adulți, putînd avea sfîrșit letal[1, 10, 15, 19]. Există și un factor predispozant familial, poate în legătură cu o stare alergică (hiperergică), care acționează cu edem intens în variate infecții. Un alt factor favorizant este sezonul rece, maximum de incidență a crupului fiind iarna și la începutul primăverii. Un alt factor, care favorizează obstruarea căilor respiratorii în afecțiunile virale, este caracterul extrem de vîscos și consistent al secreției, constituită dintr-un exsudat paucicelular (cîteva limfocite și mononucleare și multă fibrină). În mod normal, secrețiile respiratorii și sputa suferă un proces de lichefiere parțială, care ajută la eliminarea secreției prin mișcările cililor și prin tuse. Lipsa acestui proces normal de lichefiere a exsudatului în crupul viral ar explica consistența vîscoasă a acestuia, cu dificultăți de eliminare.

Suprainfecția bacteriană contribuie la crearea de noi cantități de exsudat și chiar de false membrane, uneori adevărate mulaje ale arborelui traheobronșic.

TABLOU CLINIC

Laringita acută sufocantă *(crup).* Boala începe cu *semne* și *simptome catarale respiratorii:* guturai, răgușeală, tuse uscată „lătrătoare" și curînd se instalează și *stridor* (respirație zgomotoasă), predominant inspirator (faza I). Cînd sînt afectate și căile respiratorii inferioare (bronhiolele), stridorul devine și expirator. Prin strîmtorarea treptată a orificiului glotic, se realizează o dificultate respiratorie progresivă sub formă de sete de aer: *dispnee* și *tiraj* suprasternal și intercostal (faza a II-a). Insuficiența respiratorie crește apoi considerabil, apare *cianoza,* cu neliniște și agitație, tahicardie și semne de insuficiență circulatorie (faza a III-a). Pe măsură ce obstruarea glotică se accentuează, se realizează o adevărată *asfixie,* cu apatie, somnolență și intrarea în stare muribundă (faza a IV-a).

În laringita acută, fenomenele inflamatorii cu edem și stenoză sînt la nivelul glotei și subglotei. Aspectul de inflamație catarală se complică cu procese ulceroase ale mucoasei, acoperite cu exsudat mucopurulent sau pseudomembrane, dificil de eliminat prin tuse[17].

Epiglotita acută. Inflamația acută a epiglotei și a mucoasei învecinate determină un *tablou dramatic de insuficiență respiratorie,* deseori mor-

Scanned with OKEN Scanner

tal, care survine, de obicei, *în primele luni de viață*. Și adulții sînt uneori afectați, boala fiind uneori rapid letală[10].

Simptomatologia constă din durere intensă în faringe, dificultăți la înghițit, dispnee progresivă cu agitație extremă, stagnarea secrețiilor respi-

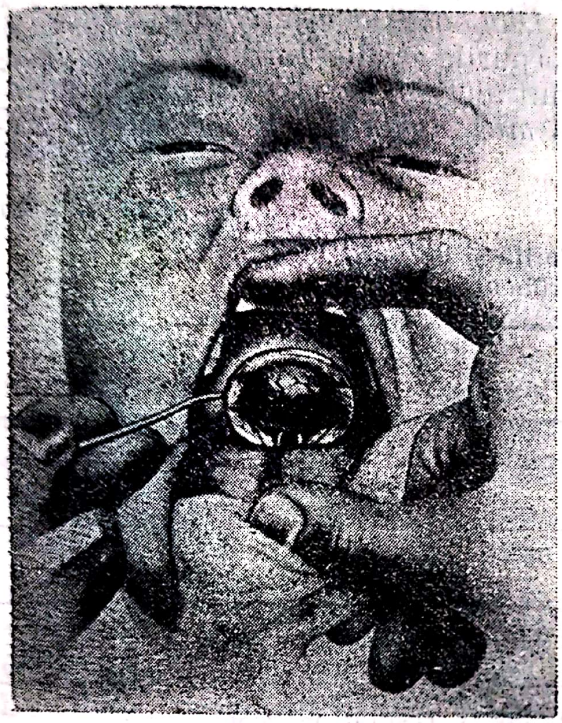


Fig. 37 — Aspect de epiglotită acută.

ratorii și faringiene, răgușeală, tuse, stare generală alterată, febră, paloare, cianoză. La *examenul laringoscopic*, ajutat de un apăsător de limbă, se poate vedea epiglota puternic inflamată, edematoasă și congestionată, arătînd ca o „cireașă rotundă", obstruînd laringele la baza limbii (fig. 37). *Epiglota tumefiată* poate deveni de 5—10 ori mai mare decît normal. Tabloul clinic cu *dispnee* și *cianoză* evoluează rapid spre *exitus* (mult mai rapid decît în crup). *Mortalitatea* este de 27%[21].

Agentul etiologic cel mai frecvent (90—95%) al epiglotitei acute este *Haemophilus influenzae* (tipul *b*); în rest, agenții etiologici sînt: *pneumococi, streptococi* sau *stafilococi*. Leucocitoza este accentuată (15 000/mm^3 și peste, cu 80—90% polinucleare).

Diagnosticul de epiglotită acută necesită o *urgență extremă*, dată fiind rapiditatea evoluției, astfel încît *traheostomia* devine necesară numai după cîteva ore (4—6) de la debut. Tabloul clinic nu trebuie confundat cu o laringită sau cu o laringotraheobronșită, care au o evoluție relativ mai lentă, în etape (vezi tabelul XLVII). Epiglotita poate simula, prin disfagia pe care o provoacă, prezența unui corp străin în faringe.

Laringotraheobronșita obstructivă. *Debutul* se face printr-o laringită subglotică, cu mers descendent, în arborele traheobronșic. Afecțiunea, frecventă la copii și la adolescenți, dar în epidemii de gripă și la adulți, începe cu răgușeală, tuse uscată spastică, stridor inspirator, febră, dispnee. Corzile vocale au un aspect normal. Bolnavul are dureri retrosternale chinuitoare, accentuate prin tuse, care este de regulă ineficientă, pentru eliminarea unor secrețiii mucopurulente vîscoase, uneori constituite ca false membrane[13].

La *necropsie*, mucoasa laringotraheobronșică este inflamată și acoperită cu depozite fibrinonecrotice sau purulente (acoperind ulcerații ale mucoasei) sau cu false membrane. Procesul se extinde pînă la bronhiole. În parenchimul pulmonar, se constată zone de atelectezie și focare bronhopneumonice.

Agentul etiologic poate fi stafilococul, pneumococul, streptococul sau *H. influenzae*, acționînd de obicei pe o laringotraheobronșită virală. Au fost observate și cazuri mortale (în epidemia de gripă)[19].

DIAGNOSTIC

Incidența afecțiunilor descrise este foarte mare: *diagnosticul lor implică o urgență extremă*, pentru epiglotita

Scanned with OKEN Scanner

acută fiind o problemă de cîteva ore. Simptomatologia afectării diferitelor segmente ale tractului respirator trebuie recunoscută corect ca localizare, pentru indicația terapeutică adecvată.

Stabilirea agentului etiologic nu este posibilă cu ușurință în practică. *Virusurile sînt agenții cei mai frecvenți* ai acestor sindroame, care deseori devin procese mixte, prin *suprainfecții bacteriene*. Identificarea agenților bacterieni se poate realiza mai ușor, acest lucru fiind util pentru alegerea antibioticului. Nu trebuie neglijată, chiar în situația epidemiologică actuală, cercetarea etiologiei difterice[3].

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: date clinice, epidemiologice, examene bacteriologice (frotiuri, culturi, inclusiv pentru difteric) și virusologice (culturi, teste serologice).

Diagnosticul diferențial se face cu: corpurile străine intralaringiene, edemul alergic, crupul spasmotic (*laringismus stridulus*), pe un teren spas-

TABELUL XLVII

Diagnosticul diferențial între epiglotită și laringită obstructivă
(după Töllner și Trübenbach)[17]

	Epiglotita	*Laringita obstructivă*
Definiție	Edem inflamator al epiglotei	Stenoză inflamatorie a coardelor vocale și a traheei subglotice
Etiologie	H. influenzae tip B	Virusuri
Recidive	Nu	Da
Starea generală	Gravă: palid, epuizat, neliniștit, șocat	Treptat agravată Agitat
Poziția	Aplecat, cu corpul înainte, sprijinit pe mîini: „sniffling dog position“ (poziția cîinelui cînd adulmecă)	Așezat, fără o poziție specială
Febra	Peste 39°C	Moderată
Deglutiția	Afectată	Neafectată
Tuse	Nu	Tuse tipică: spastică, lătrătoare
Vocea	Șterșă, înceată („Hot potatoe voice“)	Răgușită, afonă
Ganglioni	Ganglionii cervicali măriți	Nu
Dispnee	Prezentă, Stridor inspirator Tiraj suprasternal	Prezentă Stridor inspirator Dureri retrosternale

Scanned with OKEN Scanner

mofil, abcesul retrofaringian, boala serului cu edem glotic, tumorile laringiene și extralaringiene.

Bronșiolita acută obstructivă sau *catarul sufocant* apare la sugari, leziunea inflamatorie fiind extinsă la cele mai fine bronhiole. Agenții cauzali: virusul sincițial respirator, virusul gripal. Tabloul clinic este dominat de insuficiența respiratorie acută, iar examenul obiectiv decelează numeroase raluri crepitante și subcrepitante pe toată aria pulmonară.

PROGNOSTIC

La *sugari* și la *copii mici,* la care apar de obicei aceste afecțiuni, prognosticul este rezervat. La copii mai mari, cu forme medii și ușoare, prognosticul este favorabil. În funcție de formele clinice și de vîrsta copiilor afectați, mortalitatea variază între 2 și 40% (în funcție de rapiditatea tratamentului: asigurarea profilactică a căilor respiratorii liberă).

La *adulți,* prognosticul este rezervat în epiglotita acută.

TRATAMENT

Tratamentul acestor sindroame de obstruare acută respiratorie, de etiologie infecțioasă, se încadrează în *terapeutica de urgență,* în secția de terapie intensivă și reanimare[6].

Obiectivul principal constă din suprimarea dificultăților respiratorii. Bolnavii vor fi îngrijiți, pe cît posibil, în camere de izolare individuale, aerul fiind umidificat la 80—90%, prin diferite măsuri, ceea ce favorizează umidificarea secrețiilor consistente și dificil de eliminat. Plasarea sub cort de oxigen (aer umidificat și adiționat cu oxigen 50%) este necesară la cei cu insuficiență respiratorie.

Combaterea obstruării prin procesul inflamator se realizează prin următoarele mijloace:

— *Medicații cu acțiune antiinflamatorie. Corticosteroizii,* cu acțiunea cea mai eficace, se administrează timp de 3—5 zile, fie pe cale orală *(Prednison, Superprednol)*[12], fie (în cazul severe) pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat).* În bronșiolită, corticosteroizii nu sînt eficace[12].

Fenilbutazona se folosește, cu succes, în laringitele obstructive virale[14].

— *Sedarea bolnavului* (cu prudență pentru a nu fi în exces!). În afară de efectul liniștitor și „clasic" al compreselor calde (fierbinți) pe regiunea laringiană, se recurge la tranchilizante, antihistaminice hipnotice *(Romergan),* barbiturice. La nevoie, în caz de agitație mare, se utilizează *clorpromazina* (*Clordelazin,* Plegomazin).

— *Evacuarea și lichefierea secrețiilor respiratorii* se realizează prin aspirații repetate, inhalații cu vapori calzi, drenaj postural, aerosoli de enzime proteolitice, ca *alfachimotripsină* sau *agenți mucolitici* (Bromhexin, Bisolvon)[20]. În același timp, nu trebuie omise măsuri simple și eficace, ca o hidratare adecvată[20].

— *Antibioticele* sînt necesare, atunci cînd etiologia proceselor este bacteriană și în procesele mixte. Se utilizează: *ampicilină* sau *cloramfenicol,* pentru *H. influenzae; eritromicină* sau *oxacilină* sau *gentamicină,* pentru stafilococ, pneumococ. În epiglotita acută, se recurge la *ampicilină+oxacilină* sau la *cloramfenicol+lincomicină.* În crupul difteric (sau

Scanned with OKEN Scanner

suspiciune), administrarea serului antidifteric este obligatorie.

— *Intervențiile de restabilire a circulației aerului pe căile respiratorii* (traheostomie sau intubație) sînt indicate în funcție de persistența și gravitatea insuficienței respiratorii. În epiglotita acută, se impune de urgență: *intubație* (cu tuburi de diametru convenabil) sau *intubație nazotraheală* sau *traheostomie*, plus oxigen și *ampicilină* intravenos[2].

În laringita obstructivă, se va recurge la aceste metode după eșuarea tratamentului medical. După unii, metoda cea mai recomandabilă, care trebuie aplicată la timp, înainte de instalarea anoxiei este *traheostomia* (ca sediu este mai indicată traheostomia inferioară)[8]. Traheostomia permite: aspirarea eficientă a secrețiilor, tratamentul endobronșic, asigurarea administrării de oxigen. În același timp, necesită îngrijiri speciale, cameră individuală, aer umidificat și lipsit de bacterii patogene, pentru prevenirea unor suprainfecții cu germeni rezistenți de spital.

Intubația, practicată frecvent altădată, nu poate fi menținută mai mult de 36—48 de ore, avînd în vedere leziunile ulterioare de compresiune (stenoze laringiene constituite). În crupul difteric, tratat cu ser antidifteric, asocierea imediată și de scurtă durată a intubației avea o indicație mai justificată decît în crupurile virale de astăzi. Intubația mai are dezavantajul că nu rezolvă obstrucțiile subglotice inferioare și traheale.

PROFILAXIE

Avînd în vedere receptivitatea mare a sugarilor și a copiilor mici pentru virusurile respiratorii, agenții cauzali frecvenți ai laringitelor, se vor lua toate măsurile de *izolare* de persoanele suferinde de viroze respiratorii mai ales în epidemii.

Pentru profilaxia epiglotitei acute cu *H. influenzae*, se utilizează *vaccinarea anti-H. influenzae*, cu un vaccin capsular, introdus la copiii mici în unele țări. În scop de *chimioprofilaxie*, s-a recurs la *rifampicină* (4 zile), în colectivități de copii, pentru sterilizarea stării de purtător *H. influenzae*.

BIBLIOGRAFIE

1. BAKER, A. S., EAVEY, R. — Adult supraglottitis (epiglottitis), *New. Engl. J. Med.*, 1986, *314*, 1185.
2. BREDE, H. D. — Krupp. Münch. med. Wschr., 1986, 128, 11, 73.
3. CONSTANTINESCU, GH., BARBU, D. — Diagnosticul și tratamentul actual al crupului difteric, *Spitalul*, 1961, *3*, 235.
4. DAVIDSOHN, FR. — Acute Laryngeal Obstruction in Children, *J. Amer. med. Ass.*, 1959, *171*, 1310.
5. EMERY, J. — Acute Laryngotracheobronchitis in Children, *Brit. med. J.*, 1952, *2*, 1067.
6. FORBES, J. A. — Croup and its Management, *Brit. med. J.*, 1931, *1*, 389.
7. FORFAR, J. și colab. — Acute Obstructive Laryngotracheitis, *Lancet*, 1951, *I*, 181.
8. FUMEAUX, J. — Considérations sur la trachéotomie, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1963, 577, 13.
9. HARRIS, CH. — Acute Obstructive Bronchiolitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *194*, 91.
10. JOHNSTONE, J., LAWY, H. — Acute Epiglotitis due to Infection with H. influenzae type b, *Lancet*, 1967, *II*, 134.
11. JAMES, A. J. — Dexamethasone in Croup, *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, *117*, 511.
12. LEER, J. și colab. — Corticosteroid Treatment in Bronchiolitis, *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, *117*, 495.
13. LEICHER, H. — Die lebensbedrohliche Laryngo-Tracheo-Bronchitis, *Dtsch. med Wschr.*, 1964, *36*, 1 693.
14. CASZA, L., CZOSZ, I. — Cortizonul și fenilbutazona în tratamentul crupului

Scanned with OKEN Scanner

20

PNEUMONII

(Privire generală)

CLASIFICARE ȘI IMPORTANȚĂ

Prin *pneumonie*, se înțelege inflamația țesutului pulmonar, alveolar sau interstițial, provocată de variați agenți infecțioși (bacterii, virusuri, micoplasme, chlamidii, rickettsii, fungi, protozoare)*.

Pneumoniile sînt boli foarte frecvente; împreună cu alte infecții ale tractului respirator, ele formează 10—20% din bolile internate într-un spital general[12,22].

Deși prognosticul lor s-a ameliorat în era antibioticoterapiei, *pneumoniile și bronhopneumoniile continuă să determine totuși o letalitate importantă*, proporția de decese variind între 5—10% din pneumoniile internate în spital.

Clasificarea pneumoniilor se face după mai multe criterii, *cel mai util fiind cel etiologic* (tabelul XLVIII).

1. **Pneumonii infecțioase:**

a) *Clasificarea etiologică*, cea mai rațională și mai utilă atît epidemiologic, cît și terapeutic, cuprinde: *pneumonii bacteriene, virale, cu micoplasme, cu chlamidii, rickettsiene, fungice* și *cu protozoare* (uneori o *pneumonie mixtă:* virală + bacteriană).

b) *Clasificare după modul de apariție:*

— *pneumonii primare* (de ex., pneumonia lobară pneumococică);

— *pneumonii secundare* (în cursul unor boli infecțioase): viroze respiratorii, septicemii, tuse convulsivă, febră tifoidă etc.;

— *pneumonii de aspirație* (în urma scurgerii secrețiilor bucale și nazofaringiene în bronhii și la plămîni, la persoane aflate în situații predispozante la acest mecanism de infecție a tractului respirator), care apar la: operați cu anestezie generală *(pneumonie postoperatorie)*, comatoși, bătrîni cu ședere prelungită la pat, suferinzi de afecțiuni cronice ale căilor respiratorii superioare, care nu pot tuși eficient *(pneumonie hipostatică);* bolnavi de poliomielită cu paralizie respiratorie, bolnavi cu botulism sau cu difterie, cu paralizii ale mușchilor faringieni și respiratori, bolnavi cu tetanos.

* Un tablou similar poate fi realizat și de agenți neinfecțioși (pneumonită).

TABELUL XLVIII

Clasificarea etiologică a pneumoniilor și a bronhopneumoniilor

Agentul etiologic	*Aspect clinic*	*Prognostic*	*Incidență*
1	2	3	4
Bacterii			
Streptococi:			
— *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ) 83 de tipuri serologice (95% din tipurile patogene aparțin tipului I—XIX)	Pneumonie lobară la adult Bronhopneumonii (copii și bătrîni)	În general favorabil Tipul III dă mortalitate mare	Frecvență: 30—60% din pneumoniile bacteriene; în declin în ultimii ani
— *Streptococ betahemolitic grup A*	Bronhopneumonii	Variabil	Variabilă
— *Streptococ viridans*	Bronhopneumonii	Rezervat	Variabilă
— *Streptococ fecal* (enterococ)	Bronhopneumonii	Rezervat	Variabilă
Stafilococ Tipuri patogene: 4 grupe Tipul 80/81 epidemic Frecvent stafilococi rezistenți la antibiotice	Pneumonii și bronhopneumonii (aspect radiologic caracteristic)	Rezervat	Frecvența în creștere (9—27%)
Klebsiella pneumoniae (Friedländer)	Pneumonii și bronhopneumonii cu tendință supurativă (abcedare)	Rezervat	Rară (1—3%) Tendință la creștere
Pseudomonas aeruginosa (piocianic)	Bronhopneumonii	Rezervat	Rară Tendință la creștere
Haemophilus influenzae	Bronhopneumonii	Rezervat	Rară (0,5%); tendință la creștere
Proteus	Bronhopneumonii	Rezervat	Idem
Escherichia coli	Bronhopneumonii	Rezervat	Rară
Bacillus anthracis	Cărbune pulmonar (pneumonie hemoragică)	Foarte grav	Excepțională
Francisella tularensis	Pneumonie (forma pulmonară a tularemiei)	Sever	Excepțională
Salmonella typhi *Salmonella cholerae suis*	Bronhopneumonie	Rezervat	Excepțională
Yersinia pestis	Pesta pulmonară	Foarte grav	Excepțională (patologie regională)
Bacilul Koch	Pneumonii tuberculoase	Variabil (bun)	Variabilă
Legionelle pneumophila	Pneumonia veteranilor (Legionaire's disease)	Sever	Epidemii și cazuri sporadice
Nocardia asteroides	Pneumonie cronică	Variabil	Bacterie ubicvitară Realizează infecții oportuniste (pe organisme debilitate)

Continuare tabelul XLVIII

1	2	3	4
Bacterii anaerobe: — *Bacteroides* (B. fragilis, B. melaninogenicus) — *Fusobacterium* (spp.) — *Peptostreptococcus* — *Actinomyces israelii*	Pneumonii severe cu tendinţă la excavare (abces pulmonar) Actinomicoza pulmonară: bronhopneumonii, abcese	Sever Rezervat	Relativ rar Mai frecvent la bătrîni şi imunodepresaţi Excepţională
Spirochete: — *Treponema palidum* — *Leptospirae*	Infiltrate pulmonare sifilitice („pneumonia albă") Infiltraţii nodulare (pseudogranulice)	Favorabil Favorabil	Excepţională Excepţională
Ricketsii *Coxiella burneti* *Rickettsia prowazekii*	Pneumonie atipică (febra Q) Infiltraţii pulmonare în tifosul exantematic (des procese mixte)	Favorabil Favorabil	Rară Variabilă
Chlamydia *Chlamydia ornithosis* (psittaci)	Ornitoza-psittacoza (pneumonie atipică)	Favorabil	Variabil
Mycoplasma *Mycoplasma pneumoniae* (mai înainte agentul Eaton)	Pneumonie atipică (interstiţială)	Favorabil	Probabil frecventă (10—15% din pneumonii)
Virusuri *Myxovirus influenzae* *Myxovirus parainfluenzae* (tip 1 şi 2) *Adenovirusuri* *Virusul rujeolei* *Virusul varicelozosterian* *Virusul citomegalic*	Pneumonii gripale (interstiţiale), bronşiolite difuze, edem pulmonar Pneumonii interstiţiale Pneumonie interstiţială Pneumonie interstiţială rujeolică Pneumonii mixte Pneumonie interstiţială (de obicei, la adult) La nou-născuţi: boala incluziilor citomegalice Pneumonie interstiţială	Variabil, după forma clinică În general, favorabil În general, favorabil Variabil, după forma clinică Sever Fatal	Variabil, după epidemii Variabilă Variabilă, după epidemii Relativ frecventă Excepţională Foarte rară
Fungi *Monilia (Candida) albicans*	Aspecte diverse de bronhopneumonii, bronşite, bronşiectazii	Rezervat	Rară; tendinţă la creştere (postantibiotice)

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul XLVIII

1	2	3	4
Aspergillus	Bronhopneumonii	Rezervat	Excepțională
Histoplasma capsulatum	Forma pulmonară a histoplasmozei:		
	a) forma asimptomatică (adenopatii calcifiate)	a) Favorabil	Variabilă (patologie geografică)
	b) forma diseminată	b) Rezervat (foarte sever)	
Coccidioides immitis	Forme clinice variate (asimptomatice; fibroze diseminate)	Variabil	În America
Protozoare			
Pneumocystis carinii	La sugari: pneumonie interstițială, plasmocelulară	Rezervat	Destul de rară Mici epidemii
Toxoplasma gondii	Bronșită Procese infiltrative	Rezervat	Foarte rară
Entamoeba dysenteriae	Formele pulmonare ale amibiazei (procese supurative, abcese)	Rezervat	În țările cu amibiază
Plasmodium (vivax, malariae, falciparum)	Bronșită Condensări cu caracter atipic	Favorabil	După regiuni în țările cu malarie
Metazoare			
Helminți:			
— *Ascaris lumbricoides* — *Strongyloides stercoralis* — *Ancylostoma duodenale*	Infiltrate pulmonare trecătoare cu eozinofilie	Favorabil	În funcție de răspîndirea helmintiazelor respective
— *Toxocara canis* — *Toxocara cati*	Toxocariaza umană (*larva migrans visceralis*)		
	Infecții subclinice Pneumonii atipice	Favorabil	Variabilă
Filarioidea: — *W. bancrofti* etc.	Filariaza	Sever	Manifestările pulmonare sînt rare
Trematode: — *Paragonimus westermani*	Distomiaza pulmonară (hemoptizia cronică) Bronșită, bronhopneumonie, imagini nodulare, pleurezie	Rezervat	În Extremul Orient

c) *Clasificare după aspectul clinico-radiologic:*

— *pneumonia lobară*, tip „clasic" sau „prototipul" de pneumonie, forma uzuală de pneumonie la adult, care afectează un lob, fiind determinată de regulă de pneumococ;

— *pneumonia atipică primară*, cu tablou clinico-radiologic deosebit față de pneumonia lobară și etiologic foarte eterogenă (virusuri, rickettsii, chlamidii, micoplasme, fungi);

— *bronhopneumonia*, avînd focare pneumonice lobare, des multiple, de etiologie variată (de regulă, bacteriană), afectînd mai ales copii mici și bătrîni;

— *pneumonia necrozantă*, cu ten-

dință la excavație și abces pulmonar (aspect clinico-radiologic grav și caracteristic) determinat, cel mai frecvent, de anaerobi *(Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Peptococcus)* sau de aerobi *(stafilococi, Klebsiella pneumoniae, piocianic).*

d) *Clasificare după evoluție:* pneumonii acute și pneumonii cronice (pot duce cu timpul la fibroze).

2. **Pneumonii diverse** *(neinfecțioase).* Se cuprind aici afecțiuni ale parenchimului pulmonar, cu variate aspecte de condensare pulmonară, prin alveolită și reacții inflamatorii interstițiale, produse de diverși factori neinfecțioși (chimici și fizici). Uneori, se pot suprainfecta cu diferite bacterii, dovedind procese pneumonice complexe.

Pneumonia lipoidică (cu celule lipoidice) este determinată de pătrunderea în plămîni de uleiuri (oleu de parafină, oleu gomenolat), în urma unor instilații repetate nazale în poziția culcat pe spate, sau cum se întîmplă la sugari.

Pneumonia prin inhalație cronică cu variați compuși chimici (benzină etilată, vapori nitroși, clor, acid cromic etc.) duce la un proces de alveolită iritantă, deseori complicată cu o suprainfecție bacteriană.

Pneumonii prin sensibilizare la anumite substanțe chimice (detergenți enzimatici etc.), prin inhalarea de particule din aceste substanțe.

Pneumopatii imunologice

Pneumoconiozele (silicoza, azbestoza, berilioza, bisinoza etc.) sînt afecțiuni pulmonare profesionale, produse prin inhalarea cronică de particule mici de diferite substanțe, sub formă de praf, care irită parenchimul pulmonar, producînd inflamații urmate de fibroze întinse.

Pneumoniile medicamentoase (nitrofurantoină[17], penicilină, bleomicină, amiodaronă, hidralazină etc.) se datoresc fie unei sensibilizări (peni-

TABELUL XLIX

Pneumonii cu eozinofilie

Agent etiologic	*Mecanism de producere*
1. **Paraziți**	
Ascaris lumbricoides *Strongyloides stercoralis* *Ancylostoma duodenale*	Trecerea larvelor filariforme prin sînge, în plămîn, apoi în trahee, glotă, esofag. Eozinofilia este maximă (50%) în faza de migrare pulmonară a larvelor, însoțită de tuse, hemoptizie, reacție pleurală, imagine radiologică
Toxocara canis *Toxocara cati*	Larve migrante viscerale ale unor viermi nematozi de la cîine sau pisică În cursul migrației viscerale (plămîn, ficat): strănut, hepatomegalie, urticarie, artralgii, eozinofilie, hipergammaglobulinemie. Granuloame pulmonare
Paragonimus westermani	Agent al paragonimiazei (în Extremul Orient)
Filarioidea	Infestația țesuturilor cu microfilarii (prelarve), la tropice (filarioza) Manifestări ganglionare, hepatice și pulmonare, însoțite de eozinofilie
2. **Fungi** *Aspergillus fumigatus*	Aspergiloza pulmonară se însoțește de eozinofilie
3. **Medicamente**	Penicilina, PAS, sulfamide, nitrofurantoină, hidralazină, mefenezină, antimitotice (bleomicină etc.), amiodaronă Manifestările pulmonare dispar după îndepărtarea medicamentului

cilină mai ales după administrări intrabronșice), fie unei afecțiuni iritative, cu formare de pneumonie interstițială și chiar fibroze (pneumonia prin nitrofurantoină).

Pneumopatiile din cursul colagenozelor. Un tablou particular este *sindromul Hamman-Rich,* cu dispnee și evoluție severă, spre exitus

Imagini de condensare pulmonară pot să apară în *cardiopatii,* în *uremie* („plămîn mecanic" sau *fluid lung* sau „plămîn hidric", din cauza retenției apoase și a permeabilizării capilarelor pulmonare).

Pneumonia infiltrativă hemoglobinică (hemoragii difuze pulmonare, febră, leucocitoză, ușoară hiperbilirubinemie) se realizează prin iritația produsă de hemoglobină, în cursul unei staze circulatorii intense.

3. **Pneumonii cu eozinofilie.** *Sindromul Löffler,* descris în 1932, prezintă: eozinofilie sanguină, infiltrat pulmonar fugace, vizibil radiologic, simptomatologie frustă, vindecare în scurt timp. Mecanismul de apariție este alergic (sensibilizarea parenchimului pulmonar, mai ales la alergene parazitare). Astăzi, se preferă a se vorbi de pneumonii cu eozinofilie cu etiologie variată (paraziți, fungi, medicamente) (tabelul XLIX).

ETIOLOGIE

Din tabelul XLVIII rezultă marea varietate etiologică a agenților infecțioși ai pneumoniilor. Incidența cu care se întîlnesc agenții etiologici și pneumoniile respective variază după regiuni, după vîrsta pacienților și în timp.

În *profilul etiologic al pneumoniilor,* s-a produs o *schimbare profundă*[4,20,22] în ultimile 4—5 decenii, la care au contribuit:

— *dezvoltarea și larga utilizare a substanțelor antimicrobiene,* care au diminuat ponderea microflorei sensibile și au crescut pe aceea a microflorei rezistente;

— *perfecționarea examenelor microbiologice* și utilizarea lor mai extinsă, oglindind un spectru etiologic mai cuprinzător și mai adecvat al pneumoniilor;

— *modificări demografice* și *socioeconomice,* care au creat modificări ale rezistenței antiinfecțioase, prin creșterea populației vîrstnice, cu o receptivitate mai mare la infecții, aglomerații urbane cu risc crescut de infecții, poluarea aerului în orașe, menținerea în viață a bolnavilor cronici (susceptibili la infecții), prin posibilitățile terapeutice moderne;

— *factori iatrogeni,* creați de dezvoltarea spitalizării (unde domină o floră microbiană deosebită de a colectivității), utilizarea substanțelor imunodepresive, riscul investigațiilor și metodelor terapeutice de tip invaziv (intubații, bronhoscopii, traheostomii).

Modificările obținute au creat o adevărată *patomorfoză* în etiologia pneumoniilor.

Astfel, incidența pneumococului în etiologia bacteriană a pneumoniilor a scăzut de la 75—90% (altădată), la 30—50% (astăzi), concomitent cu creșterea incidenței stafilococului și a bacililor gramnegativi *(Klebsiella pneumoniae, Proteus, Haemophilus influenzae, Pneudomonas aeruginosa).* Aceasta a rezultat și într-o cercetare efectuată în perioada 1970—1976[23] în Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina din București, pe 241 bolnavi de pneumonie cu etiologie bacteriană, precizată astfel: pneumococ 50,2%; stafilococ 30,1%; bacili gramnegativi 19,5%; streptococi 4,1%.

În anii următori (1977—1978), etiologia în 110 cazuri de pneumonii bacteriene a fost următoarea: pneumococ 36,3%, stafilococ 18,1%, streptococ 14,5%, bacili gramnegativi 31,8%.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, după 1940, s-a dat o atenţia mai mare diagnosticului pneumoniilor *virale* şi al altor pneumonii *nebacteriene (Mycoplasma, Coxiella burneti, Chlamydia psittaci)*. În prezent, etiologia pneumoniilor nebacteriene apare, ca frecvenţă, aproape egală cu aceea a pneumoniilor bacteriene (vezi fig. 38)[13]. Printre pneumoniile nebacteriene, se remarcă poziţia dominantă a celor cu *Mycoplasma* (fostul agent Eaton din etiologia pneumoniilor atipice)[3].

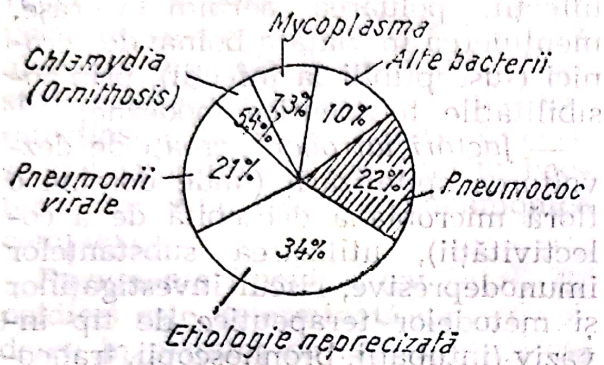


Fig. 38 — Spectrul etiologic al pneumoniilor pe 741 cazuri (după P. Muck şi D. Pohle, 1979)[13].

Spectrul etiologic al pneumoniilor variază mult în funcţie de regiuni geografice, de tipul de pneumonii care compun statistica bolnavilor studiaţi, precum şi de acurateţea examenului microbiologic al sputei. Astfel, examene bacteriologice efectuate necorespunzător, pot ignora 50% din pneumoniile pneumococice[19]. În pneumoniile de aspiraţie (frecvente la bătrîni şi la pacienţii spitalizaţi), domină anaerobii *(Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus* etc.) şi bacilii gramnegativi.

Există deosebiri importante între etiologia pneumoniilor provenite din *colectivitate* şi etiologia celor survenite *în spital*[1,5]. În prima categorie, apar mai frecvent: pneumococul, H. influenzae, Mycoplasma şi uneori Legionella, Chlamydia, Coxiella; în pneumoniile nozocomiale, domină stafilococii multirezistenţi, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, E. coli, Proteus. Profilul empiemelor pleurale (care complică pneumoniile) este dominat de stafilococi[18].

O categorie importantă este aceea a pneumoniilor pe *organisme imunodeprimate,* în care, pe lîngă germenii cunoscuţi, intervin microorganisme „oportuniste": diferiţi fungi *(Candida, Aspergillus, Cryptococcus), Nocardia asteroides,* virusuri (herpetic, citomegalic), protozoare *(Pneumocystis carinii)*[16].

PATOGENIE

Dintre mecanismele patogenice, prin care se pot realiza pneumonii, următoarele 3 sînt mai frecvente:

— prin *inhalaţia* de microorganisme din aer (particule sub 3 microni);

— prin *aspiraţia* de secreţii nazofaringiene din cavitatea bucală;

— prin *diseminare hematogenă,* în cursul unei bacteriemii.

Mult mai rar, se pot realiza infecţii ale ţesutului pulmonar prin:

— *inoculare* (intubaţie, bronhoscopie, traheostomie);

— *contiguitate* (de la un proces purulent învecinat).

Infecţia ţesutului pulmonar se realizează prin depăşirea mecanismelor de apărare locală a tractului respirator: bariere anatomice (integritatea mucoasei, rafimicaţii din ce în ce mai fine, închiderea glotei), transportul muco-ciliar, reflexul de tuse, anticorpi (IgA, IgG), enzime (lizozim, lactoferina) şi este favorizată de deficienţe ale sistemului imunitar şi fagocitar[2].

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic de pneumonie se poate recunoaşte, practic, fără mari dificultăţi. Trebuie ţinut seama însă de următoarele aspecte:

— Copilul şi adultul tînăr răspund printr-o simptomatologie bine exprimată, „clasică" de pneumonie, atît

Scanned with OKEN Scanner

anamnestic, cît și prin simptomele subiective și examenul fizic (obiectiv). În schimb, sugarii și bătrînii prezintă o simptomatologie pulmonară voalată și dominată de simptomatologia generală.

— În legătură cu schimbările profilului etiologic, se constată modificări importante în tabloul clinic și radiologic al pneumoniilor, mult mai variat și polimorf astăzi[15]. Tabloul clasic de pneumonie lobară (etiologie pneumococică) a devenit mult mai rar. În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, incidența pneumoniei lobare a scăzut de la 91,3% în 1950, la 17,5% în 1962[4].

— Examenul clinic complet oferă relații prețioase privind severitatea pneumoniei, prin: evaluarea aparatului cardiovascular (puls, tensiune arterială, cianoză) și a altor organe (icter) sau prezența unor alte afecțiuni subiacente (diabet, hemopatii maligne etc.).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de *pneumonie* oferă astăzi o serie de dificultăți, rezultate din expresia clinică a multora dintre pneumonii (tablou de „pneumonie atipică") și de *marea diversitate etiologică* a acestora. Pentru un diagnostic corespunzător, *examenul clinic* se completează obligatoriu cu *examene paraclinice:* examenul radiologic, examenul bacteriologic al sputei, leucograma și altele.

Diagnosticul *clinic* de pneumonie (lobară, bronhopneumonie, pneumonie de aspirație) este singur insuficient pentru o terapeutică eficientă. *Elucidarea etiologiei constituie un element decisiv pentru orientarea terapiei antimicrobiene și deseori pentru unele măsuri profilactice*[24].

Într-o primă etapă, trebuie diferențiate *pneumoniile bacteriene* de cele *nebacteriene* (virale, cu Mycoplasma, cu Chlamydia, cu Coxiella burneti). În general, pneumoniile nebacteriene („subbacteriene") se încadrează în grupul pneumoniilor așazise „atipice", necesitînd o terapeutică diferențiată față de cele bacteriene.

Într-o etapă următoare, *trebuie precizat agentul etiologic bacterian.* Cel mai eficace tratament cu penicilină G pentru o pneumonie pneumococică este total ineficient într-o pneumonie cu stafilococ rezistent la penicilina G sau într-o pneumonie cu *Klebsiella pneumoniae* (bacilul Friedländer). De aceea, mai ales în pneumoniile severe, nu este permis să se piardă nici un moment pentru precizarea etiologiei.

A. **Date care pledează pentru etiologia bacteriană:**

a) *Date orientative:*

— *date clinice:* debut brusc, brutal, cu frison puternic (sau frisoane repetate), febră mare (40°C), tuse cu expectorație (purulentă, ruginie, hemoptoică), junghi toracic, semne stetacustice de condensare pulmonară (suflu tubar, raluri crepitante și subcrepitante);

— *date radiologice:* aspect de bloc pneumonic (lobar sau segmentar), focare multiple, aspect de bule (pneumonie stafilococică) sau tendință la abcedare, cu cavități (pneumonie cu Klebsiella pneumoniae sau cu anaerobi);

— *date curente de laborator:* leucocitoză cu neutrofilie, VSH mult accelerată.

b) *Examene bacteriologice* (decisive pentru diagnostic):

— *examenul bacteriologic al sputei* (completat cu un examen citologic), frotiuri și culturi;

— *examenul bacteriologic al exsudatului pleural* (cînd acesta însoțește pneumonia), frotiuri și culturi;

— *hemocultură* (bacteriemie pneumococică, în pneumoniile pneumococice în peste 20% din cazuri (29,4%)[21].

Scanned with OKEN Scanner

Toate culturile se vor face pe medii aerobe și pe medii anaerobe.

Examenul bacteriologic al sputei, pentru a izola agentul etiologic real al pneumoniei, trebuie să fie efectuat în mod corespunzător. Eșantionul de spută trebuie să fie *reprezentativ,* adică să provină realmente din procesul patologic pulmonar, ceea ce constituie problema-cheie în diagnosticul bacteriologic al pneumoniilor.

Recoltarea sputei se poate face prin diferite metode: unele mai simple în care există riscul ca eșantionul să fie contaminat cu flora orofaringiană și altele speciale (executate de un personal experimentat, dar care prezintă condiții de fiabilitate).

Metode simple (uzuale), care se efectuează după spălarea prealabilă a cavității bucale și efectuarea unui efort de tuse profundă:

— cu tampon laringian (contaminare orofaringiană posibilă, dar minimă); utilizată la copil;

— aspirație traheală cu un cateter (posibilitate de contaminare pînă ce cateterul ajunge în trahee).

Metode speciale:

— *Puncția traheei,* prin cartilagiul cricotiroidian, aspirîndu-se produsul patologic printr-un cateter introdus în trahee. Este o metodă fiabilă pentru examenul microbiologic al sputei[12].

— *Puncția pulmonară transtoracică* (cu ac Silverman) realizează o aspirație-biopsie din procesul patologic pulmonar. Deși efectuată din 1883 și reluată în 1909[6], numai după 1954 metoda a fost repusă în atenție[10, 11]. Rezultatele au fost excelente pentru precizarea etiologiei procesului pulmonar (bacterii, Pneumocystic carinii, hemosideroză etc.), dar trebuie să se țină seama și de complicațiile posibile (pneumotorax, hemoptizii, emfizem subacut, pleurezie), în proporție de 2,3% pe 543 de copii[11] și 21,5% pe 65 de adulți[10].

— *Recoltarea prin bronhoscopie fibrooptică* se efectuează prin spălătură bronșică sau cu un tampon, fiind o recoltare „țintită" din leziunea bronhopulmonară; rămîne o metodă de excepție (pacienți selectați). Tot astfel, și biopsia pulmonară intraoperatorie.

Metodele speciale sînt indicate în cazuri speciale: bolnavi în stare gravă (comă) sau cu tuse ineficientă sau bolnavi care înghit sputa (mai ales copii).

Riscurile de erori, oferite de examenul microbiologic al sputei sînt extrem de frecvente, începînd de la recoltare, transport și pînă la tehnicile de examinare. Fără respectarea condițiilor de fiabilitate, precizate în cărțile de specialitate, dar rar aplicate în practică, rezultatele unor astfel de examene de spută trebuie privite cu cautiune putînd fi chiar negate și respinse.

Primul obiectiv, *în laborator,* este de a controla calitatea probei de spută. O spută provenită dintr-un focar infecțios respirator profund (pulmonar) se recunoaște după prezența de leucocite (peste 25 pe cîmp microscopic) și macrofage. Dacă, dimpotrivă, apar multe celule epiteliale scuamoase, de origine orofaringiană, produsul se consideră contaminat și se respinge, cerîndu-se repetarea recoltei.

Pentru îndepărtarea contaminanților (greu de evitat la recoltarea sputei), se recurge la spălarea sputei, în cîteva băi cu ser fiziologic (sau cu alte soluții).

Sputa este examinată *macroscopic* și apoi *microscopic* (după prealabilă omogenizare) pe mai multe *frotiuri* (colorate cu Gram, Ziehl-Neelsen, May-Grünwald-Giemsa) și bineînțeles se fac culturi.

B. **Date care pledează pentru etiologia nebacteriană.** Aceste pneumonii denumite altădată „atipice primare" (termen introdus în 1942), cuprind pneumonii determinate de microor-

Scanned with OKEN Scanner

ganisme subbacteriene: *virusuri* cu tropism respirator (virusul gripal, virusuri paragripale, adenovirusuri, coronavirusuri, virusul sinciţial respirator), *Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burneti* (febra Q), *Chlamydia ornithosis (psittaci)*[25]. Aceste pneumonii cu tablou clinic şi radiologic particular sînt rezistente la terapia uzuală cu penicilină, cu streptomicină sau cu sulfamide şi prezintă un caracter transmisibil pronunţat, apărînd adesea în focare epidemice şi impunînd măsuri profilactice.

— *Date clinice:* debut gradat (cu fiori) (fără frison puternic „solemn"), fără tuse productivă (tuse uscată, iritantă) sau complet absentă. Sputa, cînd există, este redusă, cu o floră necaracteristică şi foarte rar striată cu sînge. Frecvent, datele stetacustice la examenul aparatului respirator sînt absente sau reduse. Cefaleea şi mialgiile difuze sînt prezente.

— *Date radiologice*[14]: modificări pulmonare de tip interstiţial.

— *Examene curente de laborator:* număr normal de leucocite, leucopenie sau uşoară leucocitoză, fără neutrofilie predominantă, floră bacteriană necaracteristică şi variată în spută, V.S.H. moderat accelerată.

Diagnosticul acestor pneumonii *nu* se poate face prin examenul sputei. Izolarea virusurilor sau a celorlalte microorganisme nebacteriene prezintă dificultăţi şi dau rezultate prea tardive pentru orientarea clinicianului. Precizarea diagnosticului se face prin *examene serologice,* pentru cele mai frecvente virusuri respiratorii (gripal, paragripale, adenovirusuri) şi reacţia de fixare a complementului pentru *Chlamydia ornithosis, Mycoplasma* şi *Coxiella burneti.*

C. **Pneumonii „mixte"** *(virale + bacteriene).* Pneumoniile virale se suprainfectează frecvent cu bacterii, realizîndu-se aspectul de „pneumonie mixtă", în care componenta bacteriană răspunde prompt la tratament cu antibiotice, persistînd în continuare componenta virală pulmonară.

Diagnosticul diferenţial. Se face cu alte boli pulmonare (menţionate la începutul acestui capitol): *pneumoconioze, neoplasm pulmonar, infarct pulmonar, abces atelectazie, pneumopatii* diverse *neinfecţioase.* La toate acestea, nu trebuie uitată *pneumonia tuberculoasă* şi celelalte forme de *tuberculoză* acută pulmonară (infiltrat precoce subclavicular etc.).

PROGNOSTIC

Prognosticul actual al pneumoniilor s-a ameliorat considerabil. Astfel, fatalitatea prin pneumonii (decese la % de bolnavi) a scăzut de la 20—25% (înainte de era chimioterapiei) la aproximativ 5%. Mortalitatea cea mai mare o dau pneumoniile stafilococice, cele cu anaerobi şi cele cu bacili gramnegativi, ca şi persoanele trecute de 50 de ani, precum şi cei cu imunitate deficitară.

TRATAMENT

Medicaţia antimicrobiană constituie partea esenţială a tratamentului şi va fi prezentată, mai departe (vezi cap. 21).

Orientarea etiologică, clinică şi de laborator, privind fiecare pneumonie, este fundamentată pentru succesul acestei terapii. Pînă la precizarea diagnosticului etiologic (cu maximă certitudine), se pot efectua, *în prima oră* de la spitalizarea bolnavului, următoarele examene: *examen clinic, examen radiologic, leucogramă* şi *examen microbiologic al sputei* (frotiuri, culturi). Pe baza datelor obţinute, în prima oră, pneumonia respectivă se poate încadra într-una din următoarele categorii:

a) *Pneumonia lobară* este, de obicei, de etiologie *pneumococică* (veri-

Scanned with OKEN Scanner

ficată prin examenul sputei): tratamentul (de elecție) este *penicilina G.*

b) *Pneumonii* și *bronhopneumonii*, cu etiologii *bacteriene* variate (stafilococică, cu H. influenzae, cu diverși bacili gramnegativi). Acestea necesită — mai ales cînd sînt grave — asocierea a 2 antibiotice; se preferă o betalactamină de semisinteză, și anume *oxacilină* sau *ampicilină*+un aminoglicozid, și anume *gentamicină* sau *tobramicină*. Sau se folosește asocierea *rifampicină*+*cotrimoxazol*.

c) *Pneumonii cu aspect particular* (atipice), cu etiologii plauzibile *(Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella burneti* etc.). Tratamentul indicat este una din *tetracicline*.

d) *Pneumonii cu probleme deosebite:*

— *Pneumoniile cu bacterii condiționat patogene* apar la bolnavii cu deficiențe imunitare, însoțite sau produse prin medicații imunosupresive (citostatice, cortizonice); interpretarea rezultatelor privind bacteriile izolate trebuie efectuată cu multă grijă. Terapia antibacteriană trebuie efectuată cu *asocieri de antibiotice* bactericide, în doze mari, sprijinită cu produse imunobiologice (gamma-globuline).

— *Pneumonia cu Pneumocystis carinii* apare la copii cu deficiențe mari de apărare (prematuri, distrofici) și la adulți tratați cu imunosupresive. La aceștia, tratamentul se face cu *pentamidină*. De asemenea, *cotrimoxazolul* (singur sau în asociere) dă rezultate de vindecare în aprox. 80% din cazuri.

Ulterior, prin observație continuă și examene repetate, diagnosticul etiologic se fixează în mod definitiv, în funcție de care se face și alegerea antibioticului indicat.

Alte măsuri. Pneumoniile se tratează, de preferință *la spital*, unde se pot efectua toate examenele paraclinice necesare și controlul eficacității tratamentului. Bolnavii vor fi internați, pe cît posibil, în *camere mici*, de 2—3 paturi, pentru a se evita infecțiile încrucișate. Bolnavii cu rezistență scăzută și cei cu pneumonii transmisibile vor fi izolați individual. Cei cu *forme severe* (stare toxemică, șoc) vor fi tratați în *secția de terapie intensivă*.

Bolnavii sînt așezați în poziții confortabile. Pentru vîrstnici, poziția semișezîndă este cea mai bună. Se fac dese schimbări de poziție, iar bolnavii sînt îndemnați să respire din cînd în cînd cît mai adînc și să tușească pentru a preveni strîngerea secrețiilor în porțiunea inferioară a plămînilor. Se administrează *lichide în cantități mari*, iar alimentația va fi substanțială. Îngrijirile curente și întreținerea igienei sînt de mare utilitate.

Tratament simptomatic și de susținere. Eliminarea secrețiilor bronșice se facilitează prin tuse eficientă, mișcări de respirație, lichide expectorante, fluidificante ale secrețiilor bronșice (Bisolvon, Bromhexin), aspirație de secreții. Hipoxia se combate cu oxigen, dureri toracice cu analgezice și prișnițe alcoolizate. La nevoie, se practică traheostomia și respirația asistată.

În formele toxice și edematoase, se recurge la cortizonice pe cale intravenoasă *(Hidrocortizon hemisuccinat)*.

Pentru insuficiență cardiacă, se face digitalizare rapidă pe cale intravenoasă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI PROFILAXIE

Majoritatea pneumoniilor sînt *transmisibile* și necesită măsuri de izolare acasă sau în spital. Pneumonia stafilococică (mai ales cu stafilococi rezistenți la antibioticele uzuale) necesită o izolare individuală și măsuri de dezinfecție continuă și terminală. Transmiterea intraspitalicească a bacililor gramnegativi poate genera pneumonii severe, mai ales la bătrîni, la copii mici sau la persoane cu rezis-

Scanned with OKEN Scanner

tență scăzută. Pneumoniile produse de agenții unor boli infecțioase (ornitoză, febră Q) se declară *nominal*.

Pneumoniile virale (gripale, adenovirale etc.), febra Q, ornitoza ca și pneumoniile cu *Mycoplasma* pot să apară în *epidemii* (focare familiale, în colectivități închise din grupe largi de populație). Epidemiologia și profilaxia acestor infecții va fi tratată la bolile respective.

Pneumoniile fungice (candidoza, histoplasmoza etc.), au de asemenea un caracter transmisibil.

Pentru unele din pneumonii, s-au dezvoltat sau se află în curs de evaluare *vaccinuri*: vaccin gripal, vaccin pneumococic, vaccin cu piocianic, vaccinuri polimicrobiene *(Aerodin, Bronhodin,* Bronho-Vaxom*)*, în sensul unei imunoprofilaxii nespecifice.

BIBLIOGRAFIE

1. DOURNON, E., DESPLACES, N. — Poumon et bactéries. Aspects bacteriol. et cliniques chez l'adulte sain, *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1984, *42*, 1273.
2. DRAGOMIRESCU, M. și colab. — Factorii de teren implicați în evoluția septicemiilor și pneumoniilor bacteriene, *Microbiologia (Buc.)*, 1985, *30*, 245.
3. EVANS, S., BROBST, M. — Bronchitis, Pneumonitis and Pneumonia in Univ. Wisconsin Students, *New Engl. J. Med.*, 1961, *265*, 401.
4. GOLĂESCU, MARIA, NICOLESCU, N., SĂVULESCU, E. — Aspectul clinico-radiologic actual al pneumoniilor la adulți, *Viața med.*, 1963, *24*, 1665.
5. GARB, J. și colab. — Differences in Etiology of Pneumonia in Nursing Home and Community Patients, *J. Amer. med. Ass.*, 1978, *240*, 2169.
6. HORDER, J. — Lung Puncture: a New Application of Clinical Pathology, *Lancet*, 1909, *II*, 1345.
7. ISPAS, T., STREINU-CERCEL, A. — Pneumoniile infecțioase bacteriene, Ed. Militară, 1988.
8. LORBER, B., SWENSON, R. — Bacteriology of Aspiration Pneumonia, *Ann. intern. Med.*, 1974, *81*, 329.
9. KAȘKIN, P. N. și colab. — Despre etiologia pneumoniei, *Klin. Med. (Mosk.)*, 1962, *4*, 33.
10. KRUMHOLZ, R. — Percutaneous Needle Biopsy of the Lung, *J. Amer. med. Ass.*, 1966, *195*, 38.
11. MIMICA, J. și colab. — Lung Puncture in the Etiological Diagnosis of Pneumonia, *Amer. J. Dis. Child.*, 1971, *122*, 278.
12. MODAI, J. — L'antibioterapie des infections bronchopulmonaires, *Méd. et. Hyg. (Genève)*, 1977, *35*, 422.
13. MUCK, P., POHLE, H. — Klinik und Bedeutung der Pneumokokken pneumonie, *Münch. med. Wschr.*, 1979, *121*, 1597.
14. MURRAY, P., WASHINGTON, J. — Microscopic and Bacteriological Analisis of Sputum, *Proc. Mayo. Clin.*, 1975, *50*, 339.
15. NICOLESCU, N. — Criterii de diagnostic diferențial în pneumoniile interstițiale acute, *Viața med.*, 1959, *9*, 497.
16. PALMER, D. — Microbiology of Pneumonia in the Patient at Risk, *J. Amer. Med.*, 1984 (May 15), 53.
17. ROSENOW, C. și colab. — Cronic Nitrofurantoin Pulmonary Reaction, *New Engl. J. Med.*, 1968, *279*, 1258.
18. RAVITSCH, M., FEIN, R. — The changing Picture of Pneumonia and Empyema in Infants and Children, *J. Amer. med. Ass.*, 1961, *175*, 1039.
19. THORSTEINSSON, S. și colab. — The Diagnostic Value of Sputum Culture in acute Pneumonia, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, *233*, 894.
20. VĂȚĂ, ALLA, BALTIEV, ARIADNA — Spectrul etiologic actual al pneumoniilor, *Viața med.*, 1973, *14*, 627.
21. VOICULESCU, M., VALERIU, ANCA și colab. — Pneumonii pneumococice cu bacteriemie, *Viața med.*, 1973, *14*, 633.
22. VOICULESCU, M. — Pneumonii: Nova et vetera, *Viața med.*, 1973, *14*, 625.
23. VOICULESCU, M. și colab. — Pneumonii cu bacili gramnegativi (studiu pe 47 de cazuri), *Viața med.*, 1980, *12*.
24. VOICULESCU, M. — Orientări în terapia etiologică a pneumoniilor, *Viața med.*, 1985, *32*, 1.
25. VOICULESCU, M., BRĂILOIU, MARIA, PEREDERI, S. și colab. — Spectrul etiologic actual al pneumoniilor nebacteriene, *Viața med.*, 1983, *30*, 313.

Scanned with OKEN Scanner

21

PNEUMONII BACTERIENE

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Pneumonia pneumococică este o infecție acută bacteriană a plămînilor, determinată de *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), caracterizată printr-o inflamație exsudativă intraalveolară (de obicei un lob întreg), iar clinic printr-un debut brusc, un frison puternic, febră, junghi toracic, tuse și spută ruginie sau hemoptoică.

Etiologie. *Streptococcus pneumoniae (vezi cap. 38,* în partea a II-a).

Epidemiologie. Pneumococii, cu cele *83 de tipuri capsulare,* sînt foarte răspîndiți în populație, fiind prezenți în căile respiratorii superioare ale persoanelor normale (purtători sănătoși: 10—60%), precum și în jurul omului, mai ales în spații aglomerate. Răspîndirea lor și creșterea frecvenței purtătorilor de pneumococi sînt favorizate de viroze respiratorii, de sezonul friguros și de aglomerații urbane, care, acționînd laolaltă, pot să conducă la apariția de *epidemii* de pneumonie pneumococică.

Transmiterea pneumococilor se realizează pe cale aeriană (picături Flügge), prin contact cu purtătorii sau bolnavii și, mai rar, indirect, prin intermediul unor obiecte proaspăt contaminate. Contagiozitatea persistă atît timp cît există pneumococi în secrețiile respiratorii (dispar după 3 zile de tratament cu penicilină).

Incidența pneumoniei pneumococice este mai mare în zonele temperate și în sezonul rece, mai frecventă la bărbați decît la femei și de 3—4 ori mai frecventă după 40—50 de ani.

Frecvența în cadrul pneumoniilor. Deși, în ultimele decenii, unii autori au semnalat o oarecare scădere a incidenței etiologiei pneumococice, în general frecvența acestui germen se menține ridicată în etiologia pneumoniilor[9]. Astfel, în S.U.A., pneumonia pneumococică alcătuiește pînă la 50% din totalul pneumoniilor bacteriene și 90% din pneumoniile lobare[7].

În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, pneumococul a fost identificat în 40% din cazurile de pneumonie cercetate (1976—1978).

Patogenie. Organismul uman dispune de o primă barieră de apărare (reflex epiglotic, tuse reflexă, mucus, mișcări ale cililor epiteliului respirator îndreptate spre faringe, fagocitoză

Scanned with OKEN Scanner

de suprafață). Cînd aceste mecanisme sînt învinse, pneumococii pătrund în căile respiratorii profunde, determinînd infecția plămînului. Acest lucru se realizează prin aspirația secrețiilor rinofaringiene în căile respiratorii inferioare, în cursul unui reflex greșit de înghițire, după anestezia generală, la operați, comatoși, în intoxicații diverse (alcoolică, medicamentoasă) etc. Factorii favorizanți sînt: inhalația de gaze iritante, anestezice (eter), traumatisme toracice, infecții virale ale căilor respiratorii, insuficiență cardiacă, stază pulmonară prin decubit prelungit etc.

Dezvoltarea pneumoniei trece prin 4 stadii: *congestie, hepatizație roșie, hepatizație cenușie* și, în caz de vindecare, *resorbție*. În primul stadiu, apare un edem puternic cuprinzînd alveole și spațiile intraalveolare, cu prezența de hematii și pneumococi în alveole, cu capilare mult dilatate. În hepatizația roșie, alveolele sînt pline de fibrină, leucocite, hematii și pneumococi, rezultînd o zonă de condensare neaerată, cu greutatea mult crescută. În hepatizația cenușie, zona de condensare devine cenușie-albicioasă, friabilă, alveolele sînt pline de leucocite degenerate, iar bronhiolele sînt pline de puroi. În stadiul de resorbție, se produce resorbția exsudatului. Procesul de condensare se extinde de la un lobul la întregul lob (pneumonie lobară); uneori, este posibilă și diseminarea interlobară.

Bacteriemia pneumococică apare frecvent, pătrunderea în sînge făcîndu-se probabil prin căile limfatice (canalul toracic), ca și invazia pleurei și a pericardului. Meningita, artrita și peritonita pneumococică se datoresc unei diseminări hematogene.

Tablou clinic. Pneumonia pneumococică realizează tipul „clasic" de *pneumonie franco lobară.*

Incubația este de 2—3 zile. *Debutul* este brusc cu frison puternic („solemn"), care durează 15—20 de minute (chiar mai mult), tuse uscată și dureri sub formă de junghi puternic, resimțit într-un hemitorace, alteori în umăr sau chiar în abdomen (junghiul abdominal al pneumoniei). *Febra* este înaltă (40°) și pulsul rapid. Bolnavul prezintă *dispnee* cu polipnee, *tuse* obositoare, devenind productivă prin eliminarea de *spută ruginie,* chiar sanguinolentă. Faciesul este congestionat și, frecvent, apare un *herpes* peribucal. Apar tulburări nervoase, convulsii (la copii) și meningism, iar la alcoolici apare delir (delirium tremens).

Se constată *semne de condensare pulmonară:* matitate netă, accentuarea vibrațiilor vocale la palpare, suflu tubar, raluri crepitante „în ploaie", creșterea rezonanței vocii în zona respectivă. Uneori, apar și manifestări digestive (greață, vărsături, meteorism și chiar diaree toxică). Adesea, mai ales la vîrstnici, apar semne de insuficiență cardiacă. În formele severe, poate să apară starea de șoc bacterian. O proporție de 5—40% prezintă icter prin insuficiență hepatică toxică.

Febra poate dura 7—10 zile (în cazuri netratate) sau chiar mai mult la bătrîni și în cazurile complicate cu pleurezie purulentă sau alte localizări septice.

Examene paraclinice. *Hemoculturi pozitive cu pneumococ* apar în 15—29% din cazuri, cu semnificația unui prognostic grav[15].

Leucocitoza este accentuată (15 000—30 000), cu neutrofilie și deviere la stînga.

În *spută,* se evidențiază *pneumococi* (frotiuri și culturi pozitive).

Examenul radiologic arată o opacitate omogenă, cuprinzînd un lob sau mai multe segmente din plămîn. Rezoluția după tratament este rapidă, mai ales la tineri, dar la vîrstnici și la alte persoane cu deficit imunitar, imaginea radiologică poate persista săptămîni.

Evoluție și complicații. *Evoluția* este uzual favorabilă, sub tratament antimicrobian, cu vindecare clinică în

Scanned with OKEN Scanner

7—10 zile. Evoluția poate fi uneori prelungită, chiar cronică cu eventuală fibrozare (pneumonie cronică). *Abcesul pulmonar* și *bronșiectazia* apar rar. Diferite localizări ale pneumococului pot determina: *pericardită, endocardită, meningită, peritonită, artrită, sinuzite, otite.*

În 10—25% din cazuri se dezvoltă o *pleurezie*, cu lichid tulbure, care în unele cazuri evoluează spre *empiem* (pleurezie purulentă). Este important de făcut distincția între simple revărsări pleurale (care se rezolvă spontan sub tratament) și empiemul (care necesită drenaj chirurgical).

Tabloul clinic al pneumoniei pneumococice este mai puțin „clasic" în ultimii 20 de ani, semnalîndu-se o scădere a semnelor de condensare pulmonară și a incidenței suflului tubar de la 84% (între 1937 și 1940), la 47% (între 1946—1949)[6]. Incidența pneumoniei lobare a scăzut astăzi de la 50%, la numai 20—22% din totalul pneumoniilor. Frecvența pleureziilor purulente (para- și metapneumonice), altădată în 25% din cazuri, a mai scăzut în ultimii ani, datorită, probabil, tratamentului precoce cu antibiotice.

Diagnostic. Examenul *clinic* și cel *radiologic* stau la baza diagnosticului pozitiv. Etiologia se confirmă prin *probe bacteriologice* (frotiu și culturi din spută). Inocularea la șoarece (care este foarte sensibil la infecția pneumococică) de 0,2 ml spută este semnificativă pentru etiologia pneumococică. Hemocultura poate pune în evidență bacteriemia pneumococică (în 29,4% din cazurile cercetate de noi)[15].

Prognostic. Cu tratament antibacterian, prognosticul pneumoniei pneumococice s-a ameliorat mult. De la o letalitate de 20—30% altădată, proporția de decese a scăzut la 5—6%. Cu toate acestea, *pneumonia pneumococică continuă să rămînă o boală gravă*, mai ales pentru vîrstnici, persoane cu deficit imunitar și copii mici. În formele cu septicemie, mortalitatea poate ajunge la 13—28%[9,15], iar la cele cu tipul III de pneumococ, mortalitatea ajunge la 48%.

Alte *elemente de prognostic grav:* icter, leucopenie, cardiopatie, bacteriemie cu multiple localizări (meningită, pericardită, pleurezie purulentă), alcoolism cronic.

Tratament. *Penicilina G este antibioticul de elecție în terapia pneumoniei pneumococice.* Doza/24 de ore este de 1 600 000—4 000 000 U.I., repartizată în 3—4 prize. Uneori, se poate administra *procainpenicilină (Efitard),* 800 000 U.I. la 12 ore. Doze mai mari de penicilină (5 000 000 U.I. și peste/24 de ore) nu au dat rezultate mai bune[5]. Penicilina se continuă și în afebrilitate, cîteva zile, în funcție de examenul clinic și examenele paraclinice.

La cei sensibilizați la penicilină, se administrează *eritromicină (Eritromicină propionil)* sau *cloramfenicol.* Mai puțin recomandabile sînt tetraciclinele, ținînd seama de existența unor pneumococi rezistenți la tetraciclină, semnalați în ultimii 15 ani[12].

Trebuie să se țină seama, de asemenea, de apariția (deși rară) de *pneumococi rezistenți la penicilină*[1,16], semnalați și la noi[13,14]. Alți autori au identificat *pneumococi rezistenți la multiple antibiotice* (penicilină, ampicilină, cefalotină, cloramfenicol, eritromicină)[1]. Acești pneumococi au fost izolați mai ales de la copii, dar și de la adulți[18], în proporție de 3,5% din pneumoniile însoțite de bacteriemie[19].

Dacă *nu s-a obținut un răspuns favorabil* la tratamentul antimicrobian aplicat, se vor analiza următoarele posibilități:

— pneumococi rezistenți la antibioticul prescris;

— apariția unei complicații (reacție pleurală, pleurezie purulentă, endocardită etc.);

— pneumonia nu este pneumococică (eroare de diagnostic etiologic);

Scanned with OKEN Scanner

— s-a selectat un alt germen patogen, rezistent la penicilină (bacil gramnegativ);

— febra poate fi de sensibilizare la antibiotic;

— procesul pulmonar este de altă natură (neoplasm, abces etc.).

Profilaxie. Ținînd seama de incidența ridicată a pneumoniei pneumococice (1 caz la 500 de persoane, anual, în S.U.A.)[3], precum și de gravitatea evoluției (letalitate generală de 5—10%, iar în cazurile cu bacteriemie de 20—30%), s-a trecut, încă de mulți ani, la *profilaxia specifică cu vaccinuri pneumococice*. Primul vaccin pneumococic (total) a fost folosit în 1911. În 1945[8], a apărut un vaccin mai eficace conținînd polizaharide capsulare ale tipurilor de pneumococ 12, 5 și 7. Protecția specifică obținută a persistat 5—8 ani, după o singură doză de vaccin.

În ultimii ani, s-a reluat producția de *vaccin pneumococic*, ținînd seama de incidența mare a bolilor pneumococice (pneumonii și meningite)[17]. Noul vaccin produs este un *vaccin polivalent* (Pneumovax 23), conținînd polizaharide capsulare de la 23 tipuri mai frecvente de pneumococ, responsabile de 90% din pneumoniile cu bacteriemii[17]. Durata protecției se extinde la cel puțin 2 ani, anticorpii persistînd în titru ridicat mai mulți ani. Toleranța vaccinului este bună (reacții locale ușoare). Aplicările în masă, efectuate pînă acum, au dat o rată de protecție de 80%. Se recomandă ca vaccinul să fie aplicat, cu prioritate, la persoanele „cu risc" față de pneumonia pneumococică: diabetici, bolnavi cronici (respiratori etc.), splenectomizați, hepatici, renali[2,11,17]. Revaccinarea nu este recomandabilă la adulți, din cauza unor reacții locale și generale puternice[4]. Vaccinul este mai puțin eficace la copii sub 2 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. APPELBAUM, P. C. și colab. — Multiple Antibiotic Resistance of Pneumococci, M.M.W.R., 1977, *26*, 285.
2. AUSTRIAN, R. — A Reassessment of Pneumococcal Vaccine, *New Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 651.
3. AUSTRIAN, R. — Pneumococcal Infection and Pneumococcal vaccine, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 938.
4. BENENSON, A. — Control of Communicable Diseases in Man, ed. a XIV-a, 1985, Amer. Public Hlth. Ass., Washington.
5. BREVIN, A. și colab. — High dose Penicillin Therapy and Pneumococcal Pneumonia, *J. Amer. Med. Ass.*, 1974, *230*, 409.
6. DEBARIDINIS, C., DEANDINO, A. — Pneumococcal Pneumonia, *Amer. J. Med. Sci.*, 1951, *221*, 1.
7. DURRACK, D. — Pneumococcal Pneumonia. În: Cecil Textbook of Medicine, ed. a XVII-a, 1985, W. B. Saunders Co, Philadelphia.
8. MACLEOD, C. M. și colab. — Prevention of Pneumococcal by Immunization with Specific Capsular Polysaccharides, *J. Exp. Med.*, 1945, *82*, 455.
9. MUFSON, M. și colab. — Capsular Types and outcome of bacteremic Pneumococcal Disease in the Antibiotic Era, *Arch. intern. Med.*, 1974, *134*, 505.
10. PERLINO, C. H. — Laboratory Diagnosis of Str. pneumoniae Pneumonia, *J. infect. Dis.*, 1984, *150*, 130.
11. TILEY, D. I. și colab. — Imunisation with a Polyvalent Pneumococcal Vaccine, *Lancet*, 1977, *I*, 1338.
12. SCHAEDLER, R. W. și colab. — Pneumonia caused by Tetracycline Resistant Pneumococci, *New Engl. J. Med.*, 1964, *270*, 127.
13. TAINDEL, CL. și colab. — Meningite cu pneumococi rezistenți la penicilină, *Viața med.*, 1978, *11*, 499.
14. VĂȚĂ, ALLA și colab. — Penicilline-Resistent Streptococcus Pneumoniae, *Arch. roum., path. exp. microbial.*, 1977, *3—4*, 277.
15. VOICULESCU, M., VALERIU, ANCA și colab. — Pneumonii pneumococice cu bacteriemie, *Viața med.*, 1973, *14*, 633.
16. * * * — Resistant Pneumococci, *Lancet*, 1977, *II*, 803.
17. * * * — Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, *MMWR*, 1979, *27*, 25.

Scanned with OKEN Scanner

18. * * * — Isolation of Multiply Antibiotic-Resistent Pneumococci, *MMWR*, 1985, *34*, 35.
19. FELDMAN, CH. și colab. — Community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci, *New Engl. J. Med.*, 1985, *313*, 615.

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Incidența etiologiei stafilococice, în cadrul pneumoniilor bacteriene, a crescut în ultimii 20 de ani de la 0,4—1% (înainte de era antibioticelor) la 10,9—13,2% în ultimii ani. Această creștere este atribuită utilizării pe scară largă a antibioticelor cu selectarea de stafilococi rezistenți la antibioticele uzuale.

Pneumonia stafilococică poate fi *primară* sau *secundară*, care poate să apară în cursul virozelor pulmonare (gripă, rujeolă etc.), ca o suprainfecție bacteriană, mai ales cu stafilococ de spital, rezistent la mai multe antibiotice.

Tablou clinic. Nu sînt manifestări, care să sugereze etiologia stafilococică. *Dispneea* este *intensă*, cu *cianoză* din cauza extinderii multilobulare, cu focare multiple diseminate.

Există o *formă fulgerătoare* (evoluție letală în 1—2 zile), o *formă malignă* și o *formă acută comună*.

Tablou radiologic *(fig. 39)*. Acesta poate sugera etiologia stafilococică, prin unele aspecte caracteristice[3]: aspecte *nodulare* (expresie radiologică a microabceselor bronhopneumonice), nodulii „sechestrați", *abcesul „suflat"* (stadiul mai avansat al microabcesului) și *bulele de emfizem* (imagini rotunde, ovalare sau policiclice). Din combinarea acestor leziuni stafilococice elementare, rezultă variate *forme radiologice:* micronodulară diseminată, macronodulară diseminată, pneumonică segmentară, pneumonică masivă, buloasă.

Complicații. Frecvent apar *supurații pulmonare, emfieme* și *pneumotorax*[2].

Empiemele (pleureziile purulente) stafilococice agravează mult prognosticul. Formarea lor necesită un diagnostic precoce, aspirație cu siringa și, în caz de insucces, drenaj chirurgical.

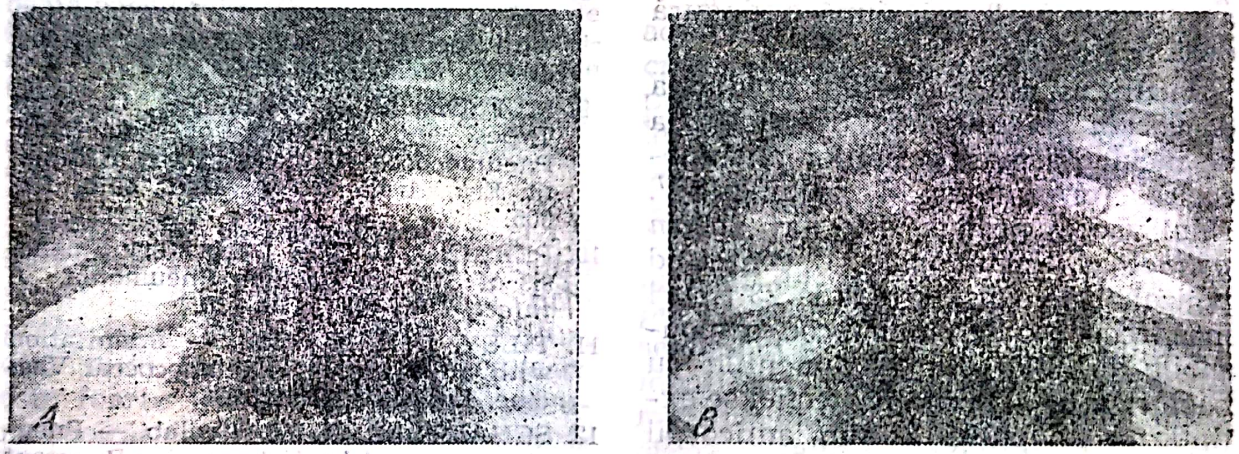


Fig. 39. — Pneumonie stafilococică: A — la început; *B* — după 4 zile. Se observă o bulă mare cu lichid în lobul superior drept (colecția dr. N. Nicolescu).

Evoluție. Regresia este lentă (cîteva săptămîni sau chiar luni). Stafilocociile pleuropulmonare ale copilului au, de asemenea, o evoluție dificilă[1].

Gravitatea pneumoniei stafilococice este mare atît din cauza evoluției dificile, cît și a *rezistenței la multiple*

Scanned with OKEN Scanner

antibiotice a stafilococului cauzal. Proporția de *decese* poate ajunge uneori pînă la 40—50%.

Tratament. *Peste 80% din tulpinile de stafilococ fiind rezistente la penicilina G,* tratamentul se face cu o penicilină de semisinteză, și anume *oxacilină* sau *cloxacilină,* în doză de 100—200 mg/kilocorp/zi, în funcție de severitatea pneumoniei, sau cu *eritromicină* propionil, în doză de 50 mg/kilocorp/zi, pe cale orală *(Eritromicină propionil)* sau, la nevoie, pe cale intravenoasă 1,5—2 g/zi *(Eritromicină lactobionat)* sau cu *gentamicină,* în doză de 4—5 mg/kilocorp/zi. În formele severe, ținînd seama de rezistența stafilococului la multiple antibiotice, se recurge la asocierea *oxacilină* (8—10 g/zi) + *gentamicină* (4—5 mg/kilocorp/zi).

Alte antibiotice utile: *rifampicină, lincomicina, cefalosporine.*

BIBLIOGRAFIE

1. FRÉOUR, P., CHILDER, H. — Staphylococcies pleuro-pulmonaires, *J. Méd. Lyon,* 1967, *48,* 817.
2. ISTODOR, N. — Contribuții la diagnosticul și tratamentul stafilococilor pleuropulmonare. Teză de doctorat, IMF — Buc., 1966.
3. NICOLESCU, N. — Contribuții la studiul radiologic al pneumoniilor stafilococice primare și secundare, *Med. interna (Buc.),* 1961, *9,* 1307.

PNEUMONII CU BACILI GRAMNEGATIVI

În ultimele decenii, a crescut considerabil frecvența pneumoniilor cu bacili gramnegativi: *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter (Aerobacter) aerogenes, Serratia marcescens, E. coli,* specii de *Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Achromobacter anitratus, Moraxella, Haemophilus influenzae* etc.

În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, din 241 de cazuri de pneumonie cu etiologie bacteriană precizată (1970—1972), 19,1% au fost cu bacili gramnegativi[12]. Mai recent (1976—1978), proporția etiologiei cu bacili gramnegativi pe 110 cazuri cercetate, a fost de 31% *(Klebsiella* 17, *E. coli* 12, *Proteus* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 2 cazuri). Același aspect a fost constatat și de diverși autori în alte țări[1,3,9].

Creșterea incidenței etiologici cu bacili gramnegativi[10] se datorește mai multor factori: selectarea de floră gramnegativă prin uzul frecvent al antibioticelor[1], hospitalism (infecții nozocomiale), numeroase persoane cu imunodepresie: (vîrstnici, diabetici, alcoolici, tratamente imunodepresive)[2]. Deseori, sînt pneumonii secundare prin suprainfecție bacteriană, în cursul gripei, rujeolei și altor viroze respiratorii.

Mortalitatea este mare (20—30%).

Pneumonia cu Klebsiella. Această pneumonie, una din cele mai grave prin evoluție, este cauzată de *Klebsiella pneumoniae* (bacil Friedländer), bacil gramnegativ din genul *Klebsiella,* familia *Enterobacteriaceae* (vezi și cap. 39).

Incidența acestei etiologii în pneumoniile bacteriene este în creștere, de la 0,3—1,2% (între 1937 și 1949), la 2,2—6,5% (după 1950). În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, incidența acestor pneumonii a fost de 11,4%[11].

Klebsiella pneumoniae se găsește în orofaringele persoanelor sănătoase cu o prevalență redusă (1—6%), dar care crește la 20% la persoanele spitalizate. Răspîndirea este favorizată de spații închise, transmițîndu-se de la persoană la persoană, mai ales în spitale, unde poate contamina aerul și obiectele. Astfel, s-a descris o epidemie intraspitalicească de pneumonie, prin contaminarea cu *Kl. pneumoniae* a soluției pentru aerosoli[4].

Starea de *imunodepresie* a persoanelor (peste 60 de ani, imaturi, sugari), prezența unor *boli cronice,* tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamente cu *imunosupresive* (corticoizi, citostatice etc.) și mai ales *alcoolismul cronic* și *diabetul* predispun la această infecție.

Anatomopatologic, este caracteristic aspectul distructiv, necrozant, cu tendință la abcedare și formarea de cavități. Afectarea pleurei este frecventă, sub formă de exsudat fibros și apoi formarea de empiem (20% din cazuri).

Tabloul clinic este acela al unei pneumonii severe: debutul brusc, cu tuse productivă, purulentă, des colorată cu sînge, dureri pleurale, dispnee tahicardie, stare de prostrație. La examenul fizic, se percep semne de consolidare (suflu, raluri crepitante).

Radiologic, aspectul este de bloc pneumonic („negru"), chistoid, cu microclarități, demonstrînd necroză și lichefacție rapidă a parenchimului afectat[5]. Cel mai frecvent, sînt prinși lobii superiori.

Leucopenia și *neutropenia* (frecvente) sînt semne de prognostic grav.

Evoluția pneumoniei este *severă,* cu tendință frecventă la supurație, abcedare și empiem. În 29% din cazuri, rămîn sechele pleuropulmonare (fibroză, pahipleurită).

Prognosticul este grav. Înainte de era antibioticelor, *mortalitatea* era de 80—90%, după care a scăzut la 20—55%, rar mai puțin.

Tratamentul este lung și dificil. Urgența aplicării este extremă. Nu trebuie pierdut timp cu un diagnostic etiologic eronat și antibiotice ineficace, deoarece necroza se poate instala în 24—48 de ore! Soluția optimă este asocierea un *aminoglicozid* + o *cefalosporină* (pe cît posibil de a 3-a generație, în lipsă chiar cefalotina). Alte antibiotice active: *cloramfenicol, azlocilină, mezlocilină, kanamicină, tobramicină, amikacină, carbenicilină.*

Întrucît s-au semnalat tulpini rezistente la antibioticele citate, *antibiograma* este necesară.

Măsuri de *creșterea a rezistenței generale* (imunoglobuline, perfuzii etc.) sînt indispensabile.

Pneumonia cu piocianic. Dintre speciile aparținînd genului *Pseudomonas* (vezi cap. 41), cea mai frecvent implicată este *Ps. aeruginosa* (piocianic).

Pneumonia cu piocianic apare de predilecție la *persoane cu imunitate deficitară:* persoane tratate cu imunosupresive, neutropenici, diabetici, alcoolici, suferinzii de fibroză chistică (special de predispuși) și este favorizată de procedurile invazive de diagnostic sau terapeutice, din secțiile de terapie intensivă.

Piocianicul posedă toxine extracelulare (exotoxina A), enzime proteolitice, factori hemolitici, endotoxine, care pe organisme cu imunitate alterată determină leziuni inflamatorii grave, urmate de necroză și hemoragii.

Tabloul clinic este de la început *sever,* cu simptome de toxemie, cianoză, stare de confuzie. S-a semnalat o inversare a curbei termice care este mai ridicată dimineața[8]. Infiltratele pneumonice afectează mai ales lobii inferiori, cu tendință la necroză și abcedare. Empiemul survine des (30—50% din cazuri)[6].

Diagnosticul de laborator este dificil, culturile din spută necesită precauții de evitare a bacililor proveniți din faringe. Se pot face reacții serologice pentru exotoxina A.

Prognosticul este grav, letalitatea variind între 50 și 80%.

Tratament. O soluție bună constă din asocierea un *aminoglicozid* și anume *gentamicină* sau *tobramicină* sau altul + *carbenicilină* (vezi fig. 40). Dintre noile cefalosporine sînt indicate: *ceftazidima, cefoperazona* și *cefsulodina.*

Alte soluții: *azlocilină, viperacilină.*

Tratamentul antimicrobian trebuie completat cu *medicații suportive:*

Scanned with OKEN Scanner

imunoglobuline, ser anti-piocianic transfuzii și granulocite.

Pneumonia cu Esch. coli[1, 9]. Se tratează cu: *cotrimoxazol* (Biseptol, Septrin) sau cu un *aminoglicozid* (gentamicină, tobramicină, amikacină, kanamicină) sau cu *ampicilină* sau cu o *cefalosporină* (în funcție de antibiogramă)[1].

Pneumonia cu Proteus[7]. Se tratează, de asemenea, cu unul din următoarele antibiotice: un *aminoglicozid* (gentamicină etc.), *ampicilină, cefalosporină, cotrimoxazol, carbenicilină.*

Pneumonia cu H. influenzae. Se tratează cu *cloramfenicol* sau cu *ampicilină* (dacă este sensibil).

Pneumoniile cu alți bacili gramnegativi. Se tratează cu: *aminoglicozide, cefalosporine, cloramfenicol, cotrimoxazol* etc., în funcție de antibiogramă.

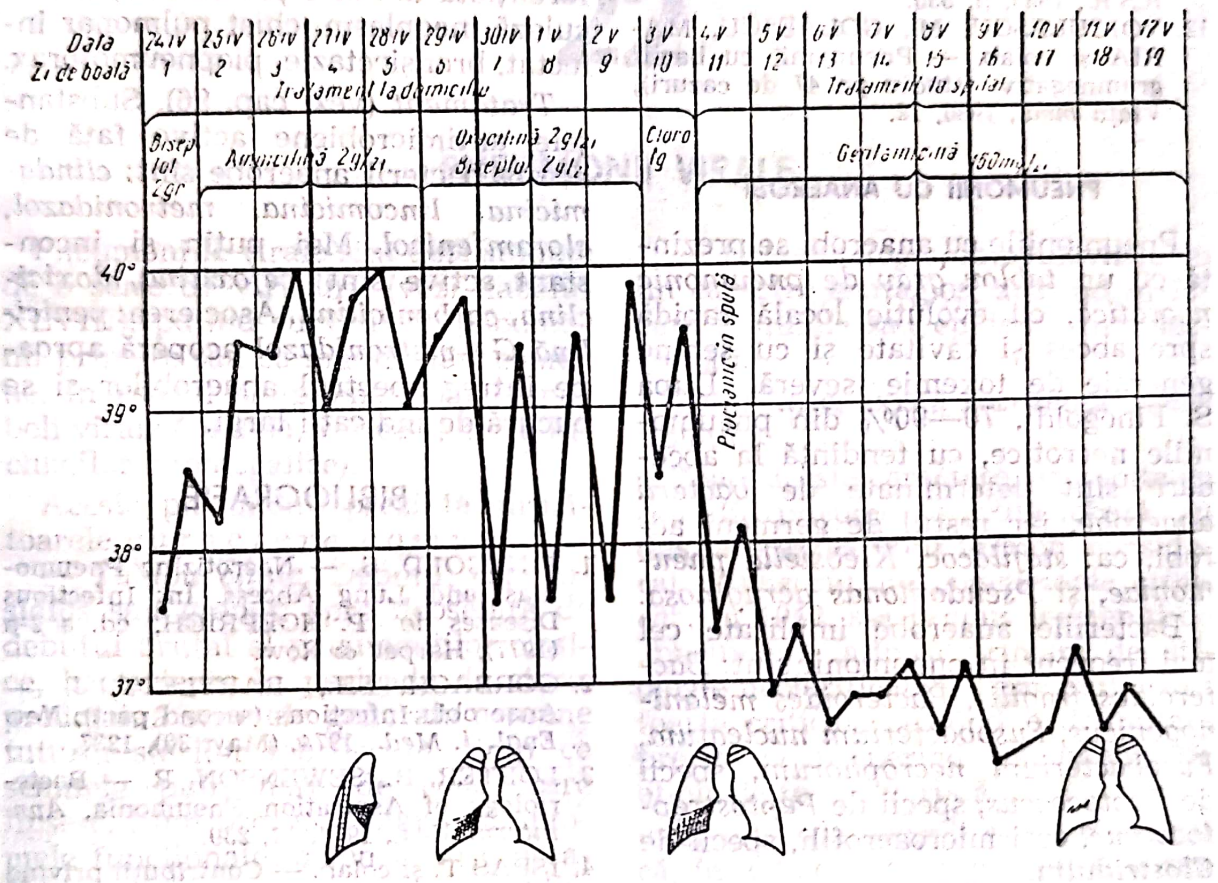


Fig. 40 — Pneumonie cu Ps. aeruginosa, tratată cu gentamicină, cu succes (Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina).

BIBLIOGRAFIE

1. JONAȘ, M., CUNHA, A. — Bacteremic Escherichia coli Pneumoniae, *Arch. Intern. Med.*, 1982, *142*, 2157.
2. LERNER, A., FEDERMAN, M. — Gram-negative Bacillary Pneumonia, *J. infect. Dis.*, 1971, *124*, 425.
3. KASKIN, P. N. — Despre etiologia pneumoniei, *Klin. Med.* (*Mosk.*), 1962, *4*, 33.
4. MERTZ, J. și colab. — Hospital Outbreak of Klebsiella pneumoniae, *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1967, *95*, 454.
5. NICOLESCU, N. — Constatations radiologiques au cours des pneumonies à bacilles de Friedländer, *J. Radiol. Electrol.*, 1968, *49*, 451.
6. ROSE H. D. și colab. — Ps. aeruginosa Pneumoniae in Adults, *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1973, *107*, 416.

Scanned with OKEN Scanner

7. TILLOTSON, R., LERNER, M. — Characteristics of Proteus Pneumonias, *Ann. intern. Med.*, 1968, *68*, 287.
8. TILLOTSON, R., LERNER, M. — Characteristics of pseudomomonas pneumonia. *Ann. intern. Med.*, 1968, *68*, 295.
9. TILLOTSON, R., LERNER, M. — Characteristics of Pneumonia caused by E. coli, *New Engl. J. Med.*, 1967, *277*, 115.
10. VĂȚĂ, ALLA, BALTIEV, ARIADNA — Spectrul etiologic actual al pneumoniilor, *Viața med.*, 1973, *14*, 627.
11. VOICULESCU, M. și colab. — Pneumonii cu bacil Friedländer. În vol.: „Omagiu lui N. G. Lupu", Ed. Acad. R.S.R., 1965, p. 555.
12. VOICULESCU, M., GOLĂESCU, MARIA și colab. — Pneumonii cu bacili gramnegativi (studiu pe 47 de cazuri), *Viața med.*, 1980, *12*.

PNEUMONII CU ANAEROBI

Pneumoniile cu anaerobi se prezintă cu un *tablou grav de pneumonie necrotică*, cu evoluție locală rapidă spre abces și cavitate și cu semne generale de toxemie severă. După S. Finegold[1], 70—90% din pneumoniile necrotice, cu tendință la abcedare sînt determinate de *bacterii anaerobe*, iar restul de germeni aerobi, ca: *stafilococ, Klebsiella pneumoniae*, și *Pseudomonas aeruginosa*.

Bacteriile anaerobe implicate cel mai frecvent în pneumonii sînt: *Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium necrophorum*, specii de *Peptococcus*, specii de *Peptostreptococcus*, coci microaerofili, specii de *Clostridium*.

Pneumoniile necrotice cu anaerobi rezultă fie în cadrul unei septicemii, fie ca pneumonii de aspirație[3], ținînd seama că bacteriile anaerobe citate fac parte din flora normală a secreției orofaringiene. Adesea, evoluează pe un teren de rezistență scăzută (alcoolici, neoplazici, cirotici).

Tabloul clinic este de *pneumonie severă*, cu tuse obositoare și productivă, purulentă, urît mirositoare, hemoptoică și semne de cavitate la examenul clinic și radiologic[2,4].

Pneumonia cu anaerobi trebuie diferențiată de: alte pneumonii, tuberculoză, neoplasm, chist pulmonar infectat, bronșiectazie, piopneumotorax.

Tratament (vezi cap. 96). Substanțele antimicrobiene active față de aceste bacterii anaerobe sînt: *clindamicina, lincomicina, metronidazol, cloramfenicol*. Mai puțin și inconstant active sînt: *cefoxitina, doxiciclina, carbenicilina*. Asocierea: *penicilină G+metronidazol* acoperă aproape întreg spectrul anaerobilor și se bucură de indicații largi.

BIBLIOGRAFIE

1. FINEGOLD, S. — Necrotizing Pneumonias and Lung Abcess. În: Infectious Diseases de P. HOEPRICH, ed. a 2-a (1977), Harper & Row.
2. GORBACH, SH., BARTLETT, J. — Anaerobic Infections (second part), *New Engl. J. Med.*, 1974, (May, 30), 1237.
3. LORTER, B., SEWENSON, R. — Bacteriology of Aspiration Pneumonia, *Ann. intern. Med.*, 1974, *81*, 239.
4. ISPAS T. și colab. — Contribuții privind diagnosticul și terapia pneumoniei necrozante la adulți, *Pneumoftiziologia*, 1985, *34*, 269.

Scanned with OKEN Scanner

22

PNEUMONII VIRALE

Pneumoniile virale sînt determinate de o serie de virusuri (vezi tabelul XLVIII), putînd surveni ca pneumonii primare sau ca manifestări comune, în cadrul simptomatologiei unor boli virale (rujeolă, varicelă, boala incluziilor citomegalice).

Aceste pneumonii prezintă următoarele *caractere comune:*

— *Tablou clinic.* Debutul este insidios sau gradat, spre deosebire de debutul brutal al pneumoniilor clasice, bacteriene. În perioada de stare, predomină semnele generale comune tuturor stărilor febrile, în timp ce semnele pulmonare de condensare lipsesc, fiind prezente numai simptomele funcționale: dispnee, tuse uscată și, în cazurile severe, cianoză (discrepanță între severitatea simptomelor generale și funcționale respiratorii, față de semnele stetacustice pulmonare).

— *Examenul radiologic* evidențiază în mod constant un proces pulmonar cu caracter interstițial.

— *Histopatologic,* se constată leziuni de tip interstițial difuz.

— *Examene de laborator:* leucograma normală, spută cu floră bacteriană săracă și necaracteristică.

— *Epidemiologic,* îmbolnăvirile au un caracter contagios, apărînd în focare familiale sau epidemii în colectivități.

Terapeutic, există rezistență la antibiotice.

Toate aceste caractere, deosebite de cele din pneumonia acută lobară, au dus la crearea unui termen, considerat provizoriu, de *„pneumonie atipică".* În 1942, s-a propus termenul de „pneumonie atipică primară de etiologie neclarificată". Termenul a fost foarte criticat, neavînd o delimitare precisă și acoperind pneumonii de etiologie foarte variată.

În ultimele decenii s-a demonstrat că, în *etiologia* acestui sindrom clinic de „pneumonie atipică", se cuprind: *virusuri* cu tropism respirator (virusul gripal, virusuri paragripale, adenovirusuri, virusul sincițial respirator), microorganisme din grupul *Mycoplasma* (clasa *Mollicute),* microorganisme din grupul *Chlamydia, Coxiella burneti* (febra Q)[7, 17, 18].

În prezent, denumirea de „pneumonie atipică primară" (P.A.P.) este abandonată, fiind folosită numai ca o etichetă clinică provizorie, în cazul

necunoașterii agentului etiologic respectiv.

Astfel, într-un studiu privind etiologia a 74 „pneumonii atipice primare" (efectuat în 1980—1981 în București)[20], noi am găsit următorii agenți etiologici: *Mycoplasma pneumoniae* (26,08%), *Coxiella burneti* (43,4%), *Chlamydia ornithosis* (15,2%), *virusul gripal B* (4,4%), *coronavirusuri* (10,8%).

Într-un studiu efectuat în Elveția (1986), pe 1 494 cazuri de pneumonie atipică[9], autorii au putut preciza etiologia, prin reacții serologice, în 42,4% din cazuri, între care: *Mycoplasma pneumoniae:* (18,2%), *virusul gripal A* (6%), *virusul respirator sincițial* (6%), *virusul gripal B* (3,5%), *alte etiologii* (11,9%).

Istoric și importanță. Pneumoniile virale au fost recunoscute în ultimii 30 de ani, constituind un capitol nou al patologiei pulmonare. Probabil că unele din aceste pneumonii corespund unei vechi denumiri de „congestie pulmonară" (Woilez, 1872). În 1935, a apărut prima lucrare asupra pneumoniilor virale[1], folosindu-se termenul de „pneumonite gripale"; în 1938, s-a folosit termenul de „pneumonie atipică", atribuindu-se pentru prima dată aceste pneumonii unui virus[15]; în anii ce au urmat, pneumoniile virale au fost observate tot mai mult, prin utilizarea tot mai frecventă a examenelor radiologice, lipsa de răspuns la tratamentul cu antibiotice și apariția epidemică de pneumonii cu acest caracter.

Pe măsura izolării a peste 100 de tipuri de virusuri respiratorii, s-a constatat că pneumoniile virale formează 15—30% și chiar mai mult din totalul pneumoniilor. Ele sînt recunoscute în totalitate numai cînd se utilizează examenul radiologic și examene virusologice și serologice.

Pneumoniile virale deschid drumul suprainfecției bacteriene, rezultînd tabloul foarte frecvent în practică, de „pneumonie mixtă" (virală + bacteriană).

ETIOLOGIE

Virusurile care pot determina pneumonii virale sînt enumerate în tabelul XLVIII. Proporția fiecărui virus variază după regiuni, sezon și epidemii.

Adenovirusurile participă variabil (3—5%), dar uneori frecvent (în special tipul 4), formînd în unele situații epidemiologice (colectivități de tineri) pînă la 80% din etiologia pneumoniilor virale.

Virusul gripal în perioade neepidemice, responsabil de numai 1—3% din pneumoniile virale, în epidemii și pandemii ajunge la o proporție de 40—60%.

Virusurile paragripale provoacă între 3 și 4% din pneumoniile virale, pe cînd *virusul sincițial respirator* intervine mai frecvent la sugar, iar *virusul citomegalic* la nou-născuți.

În țara noastră, etiologia virală s-a stabilit în 37,6% din pneumoniile cercetate: virusurile gripale (A și B) în 14,1%, virusurile paragripale în 7%, iar adenovirusurile în 17,2% din cazuri. Pe alți 100 de pacienți adulți cu viroze respiratorii (1986) au predominat: gripa A (46%), gripa B (27%), adenovirusuri (24%), virus sincițial respirator (1%), coronavirus (1%), virus paragripal 3 (1%). Tablourile clinice realizate de virusul gripal A și B de adenovirusuri au fost similare[21].

La copii, pe primul plan, se află *virusul sincițial respirator,* urmat de *virusurile paragripale* (1 și 3), *adenovirusuri* și, ocazional, alte virusuri[12, 22]. La copii sub 2 ani, virusul sincițial respirator determină bronșiolite și pneumonii severe, cum a fost epidemia cu mare mortalitate de la Neapole (1978—1979)[12].

EPIDEMIOLOGIE

Incidența pneumoniilor virale variază, după răspîndirea regională a virusurilor, după vîrstă și aglomerații umane. Cei mai afectați sînt copiii și tinerii din colectivități (creșe, internate, cazărmi), unde 30—50% din pneumonii sînt de etiologie vi-

Scanned with OKEN Scanner

rală[5, 6]. Pneumoniile virale apar *sporadic*, în *focare familiale* sau în *epidemii* întinse. *Contagiozitatea* pneumoniilor virale este destul de mare, în funcție de virusurile respective. Modul de *transmitere* este prin contact direct și prin intermediul aerului (picături Flügge). Sînt mai frecvente iarna și primăvara.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Factorii de apărare locală (integritatea mucoasei și aparatul mucociliar)[4] și rezistența antiinfecțioasă (statusul imun al gazdei) dețin un rol important în evoluția infecției. Virusurile cu tropism respirator determină *leziuni tisulare*, acționînd prin mecanismul de aderență și apoi de penetrație. Alterările celulare produse constă din: lezarea membranei celulare, alterarea lizozomilor, acumularea de virioni în incluziuni intracelulare, urmate de dezorganizarea și distrugerea celulei.

Răspunsul imun față de infecția virală se desfășoară atît pe plan umoral, cît și celular: sinteza de alfa-interferon, interleukine (1 și 2), IgA secretorie, activitatea macrofagelor pulmonare, alveolare și interstițiale. Un rol important în repararea leziunilor tisulare revine unor glicoproteine: *fibronectina* și *trombospondina*[16].

Aspectul histologic al acestor pneumonii este caracteristic și explică și tabloul clinic.

Macroscopic, se constată leziuni de bronșită acută și de pneumonie interstițială, cu portiuni emfizematoase alături de focare de atelactezie. Pereții bronhiolelor sînt îngroșați și proeminenți, cu aspect nodular și acoperiți de exsudat.

Histologic, se constată leziuni interstițiale: infiltrația septurilor intraalveolare cu mononucleare, uneori și cu polinucleare; mai tîrziu apar fibroblaști, care contribuie la îngroșarea membranelor alveolare. Infiltrații celulare (mai ales cu polinucleare) și necroză se observă în pereții bronhiolelor, iar în lumenul lor există o descuamație epitelială. În alveole, exsudatul este absent sau redus la un conținut seros, conținînd mai ales mononucleare și uneori hematii. Lipsa exsudatului fibrinos alveolar, caracteristic pneumoniei lobare, și prezența leziunilor infiltrative și proliferative în septurile alveolare și interlobulare explică lipsa semnelor clinice de condensare (de bloc pneumonic) și absența sau puțina expectorație a acestor bolnavi.

La copiii mici, leziunile histologice de tip interstițial sînt intense și difuze și, împreună cu acțiunea toxică a infecției asupra membranelor vasculare și cu tulburările circulatorii pulmonare (stază și edem), duce la reducerea permeabilității membranei alveolare și la hipoventilație, cu insuficiență respiratorie, cianoză, dispnee și hipoxie.

Evoluția procesului pulmonar este trenantă, cu resorbție lentă; uneori, se complică cu atelectazie, prin obstruarea unei bronhiole cu mucozități consistente, greu de eliminat, și care se pot infecta secundar și pot declanșa un focar pneumonic bacterian. Destul de des, procesul viral se suprainfectează cu bacterii patogene diverse, rezultînd procese mixte, a căror componentă bacteriană dispare mai repede în urma tratamentului cu antibiotice, în timp ce procesul infiltrativ viral regresează mai lent. Afectarea pereților bronhiolelor favorizează dezvoltarea ulterioară a bronșiectaziei.

TABLOU CLINIC

Debutul bolii, în 75% din cazuri, este treptat, insidios (ca o răceală, debut „gripal"), cu febră, senzație de fiori, toropeală, dureri de cap, ușoară tuse. Adesea, manifestările apar după o perioadă de 2—7 zile, în care sînt prezente semne de bronșită. Alteori, debutul poate fi brusc, fără însă să îmbrace aspectul dramatic al debutului din pneumonia clasică.

În *perioada de stare*, semnele funcționale respiratorii (la adult) sînt minime și, de cele mai multe ori, nu atrag atenția: tusea poate lipsi, iar cînd este prezentă, la început este uscată cu accese supărătoare, și numai ulterior poate deveni productivă. Expectorația este redusă, de aspect mucopurulent, rareori striată

Scanned with OKEN Scanner

cu sînge. Dispneea este frecventă la copiii mici, dar mai rară și mai puțin accentuată la copiii mari și la adulți. La examenul fizic, se constată puține modificări morbide, semnele stetacustice din partea aparatului respirator fiind minime sau absente. Se poate decela uneori o ușoară submatitate, o respirație mai aspră pe aria afectată, sau cîteva fine raluri subcrepitante. Nu se percep semne de bloc pneumonic. Uneori, cînd pneumonia devine mixtă se poate auzi un suflu moderat ca intensitate. Examenul celorlalte aparate nu arată nimic deosebit.

Evoluție și forme clinice. Evoluția este variabilă în medie 10—14 zile, putîndu-se uneori prelungi și mai mult. La copiii mici, pneumoniile virale au o evoluție mai severă, iar la sugar, din cauza caracterului difuz și bilateral al leziunilor interstițiale pulmonare, evoluează cu dispnee pronunțată, cianoză, tendință la colaps, fiind adesea mortale. Manifestările meningoencefalitice (convulsii, semne meningiene) sînt frecvente, apărînd la sugari în circa 25% din cazuri[19]. Unele pneumonii virale se însoțesc de encefalită, atribuită aceluiași virus[11]. Deosebit de grave sînt *pneumoniile gripale,* cu *caracter edematos hemoragic* (ca un edem pulmonar acut)[8, 14].

Complicații. Prin suprainfecții bacteriene pot surveni pneumonii mixte, abces pulmonar, pleurezii, sinuzite, otite etc. S-au semnalat anemii hemolitice apărute către sfîrșitul bolii. Complicațiile nervoase se întîlnesc mai rar, mai ales la prematuri și la sugari (meningite, encefalite și mielite).

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Datele care pledează pentru *diagnosticul pozitiv* al unei pneumonii virale au fost arătate anterior, ca și elemente de diagnostic diferențial față de pneumonii bacteriene.

În diagnostic trebuie avut în vedere și apariția de *pneumonii mixte* (virale + bacteriene), destul de frecvente în practică[3].

Diagnosticul diferențial al pneumoniilor virale trebuie făcut cu: tuberculoza pulmonară, febra Q, ornitoza, pneumonia cu Mycoplasma[13].

Prognosticul pneumoniilor virale este favorabil la adulți și la copiii mari, cu excepția pneumoniei variceloase, care poate fi uneori mortală la adult. Pneumoniile virale sînt mult mai grave la sugari, la care dau o mortalitate de 10—20% și chiar mai mult la prematuri (la care pot produce și moarte subită)[22].

TRATAMENT

Tratamentul etiologic al pneumoniilor virale este, practic, inexistent. Totuși, în ultimii ani, au apărut unele *substanțe antivirale,* în curs de evaluare:

— *acyclovir,* eficace numai în pneumoniile variceloase sau zosteriene;

— *ribavirina,* promițătoare în pneumonia cu virusul sincițial respirator (sub formă de aerosoli);

— *amantadina,* cu efect favorabil în pneumonia gripală (virală), cu condiția de a fi aplicată în primele 48 de ore de la debut.

Încercările cu *interferon alfa* se află în curs de evaluare.

În general, tratamentul se bazează pe *măsuri de creștere a rezistenței generale* și *medicații simptomatice* și *patogenice.* Rezistența generală va fi crescută printr-o corectă îngrijire și alimentație, administrarea de gamma-globuline și de vitamine. Insuficiența respiratorie se tratează cu oxigen și îndepărtarea secrețiilor bronșice (aspirație, drenaj postural), mai ales la copii cu forme severe asfixice.

În *formele severe,* se administrea-

Scanned with OKEN Scanner

ză intravenos în perfuzie *corticoizi (Hidrocortizon hemisuccinat)*, metodă care pare indicată în formele toxice ale pneumoniilor virale. Antibioticele vor fi adăugate în mod selectiv, numai în iminența sau în prezența unei suprainfecții bacteriene.

PROFILAXIE

Pneumoniile virale sînt dificil de prevenit. Pentru virozele, față de care există *vaccinuri* (gripă, adenoviroze), se poate recurge la această profilaxie specifică.

Gamma-globulinele pot fi utile profilactic.

În timp de *epidemii* de viroze, vor trebui protejați și feriți de contacte infectante: copiii mici, sugarii și persoanele „cu risc" (deficit imunitar).

Amantadina poate fi folosită în profilaxia gripei.

BIBLIOGRAFIE

1. BOWEN, A. — Acute Influenza Pneumonitis, *Amer. J. Roentgenol.*, 1935, *34*, 163.
2. CÎMPEANU, AL., NICOLAESCU, V. și colab. — The Role of some Viruses in Acute Pneumonias in Adults, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1977, *28*, 95.
3. CÎMPEANU, AL. și colab. — Importance of assoc. Viral and Bacterial Infections in the Production of Acute Pneumonias, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1976, *14*, 139.
4. CARSON, J. și colab. — Acquired ciliary Defects in Nasal Epithelium of Children with Acute Viral Respiratory Infections, *New. Engl. J. Med.*, 1985, *312*, 463.
5. FORSITH, B. și colab. — Etiology of Primary Atypical Pneumonia in a Military Population, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *191*, 364.
6. FILLER, L. și colab. — Epidemiology of Nonbacterial Pneumonia Among Naval Recruts, *J. Amer. med. Ass.*, 1963, *185*, 92.
7. GOODRICH, B., BRADFORD, H. — The Recognition of Virus Type Pneumonia, *Amer. J. med. Sci.*, 1942, *2*, 163.
8. KELEMEN, L. și colab. — Plămînul în gripă, *Viața med.*, 1973, *14*, 639.
9. KRECH, T. și colab. — Die Ätiologie der atypischer Pneumonien, *Schweiz. med. Wschr.*, 1986, *116*, 2.
10. LAGEZE, O. și colab. — Corticotherapie intraveineuse associée aux antibiotique dans la traitement des bronchopneumopathies aigues graves, *Lyon med.*, 1960, *43*, 3.
11. MUȘEȚEANU, C. și colab. — Cercetări asupra encefalitei din pneumonia atipică primară, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1963, *1*, 61.
12. MONTANARO, D. și colab. — Viruses assoc. with Acute Respiratory Infections în Children in Naple, *Bull. Wld Hlt Org.*, 1983, *61*, 981.
13. NICOLESCU, N. — Criterii de diagnostic diferențial radiologic în pneumoniile interstițiale acute, *Viața med.*, 1959, *6*, 497.
14. PEREDERI S., ȘTEFAN, M. — Forme hipertoxice de gripă cu subtip A/H_1N_1, *Viața med.*, 1980, *37*, 69.
15. REIMANN, H. A. — Acute Infection of Respir. Tract. with Atypical Pneumonia, *J. Amer. med. Ass.*, 1938, *111*, 2377.
16. STREINU-CERCEL ADRIAN, ISPAS, T. — Aspecte patogenice actuale în infecțiile virale ale aparatului respirator, *Pneumoftiziologia*, 1986, *35*, 299.
17. VOICULESCU, M., NICOLESCU, N. — Pneumonia atipică, *Rev. Științ. med.*, 1950, *4*, 205.
18. VOICULESCU, M. — Infecții nebacteriene ale aparatului respirator, *Spitalul*, 1948, *3—4*, 101.
19. VOICULESCU, M., MARINESCU, GH. — Cercetări clinice și experimentale în pneumoniile virotice la copil, *Rev. Științ. med.*, 1953, *2*, 28.
20. VOICULESCU, M., BRĂILOIU MARIA, PEREDERI, S. și colab. — Spectrul etiologic actual al pneumoniilor nebacteriene, *Med. interna (Buc.)*, 1983, *35*, 310.
21. VOICULESCU, M., BRĂILOIU, MARIA, PEREDERI S., ANGELESCU M. — Etiologia virozelor respiratorii ale adultului. Studiu pe 100 de cazuri, *Med. interna (Buc.)*, 1986, *38*, 439.
22. WILLIAMS, L. și colab. — Respiratory Viruses and Sudden Infant Death, *Brit. med. J.*, 1984, *288*, 1 491.

Scanned with OKEN Scanner

23

MENINGITE

Etiologie și clasificare

Meningitele sînt inflamații ale meningelor, provocate de diferiți agenți infecțioși*.

Meningitele formează un vast capitol al patologiei infecțioase și survin în practică cu o mare frecvență, punînd probleme dificile de diagnostic și de tratament, dat fiind marea lor diversitate etiologică, de a cărei elucidare depinde și conduita terapeutică.

Clasificarea meningitelor se poate face după următoarele criterii:

— *aspectul macroscopic al lichidului cefalorahidian* (L.C.R.);

— *mecanismul patogenic;*

— *agentul cauzal.*

CLASIFICAREA DUPĂ ASPECTUL L.C.R.

În practică, L.C.R. extras prin puncție, într-un caz de meningită poate fi: *purulent* (sau tulbure), *clar* (sau opalescent), *hemoragic.*

a) **Meningite purulente** *(supurative).* Prezintă un L.C.R. *purulent* sau *intens tulbure,* conținînd 2 000—30 000 de elemente celulare/mm³, alcătuite exclusiv sau în imensa majoritate din *polimorfonucleare.* Etiologia acestor meningite este *bacteriană* (pentru examene bacteriologice din L.C.R., vezi pag. 414).

b) **Meningite cu lichid clar** *(nesupurative).* Prezintă de la cîteva zeci pînă la 2 000 elemente celulare/mm³, în majoritate *mononucleare,* L.C.R. fiind ușor opalescent, cînd sînt sute de elemente, sau chiar opalescent, cînd sînt 1 000—2 000 elemente/mm³.

Acest grup de meningite prezintă o *mare diversitate etiologică* (viru-

---

* Foarte rar, unii *agenți chimici* sau *fizici* pot produce, de asemenea, inflamații ale meningelui denumite *„meningite iritative"*, cum sînt: meningita după anestezia rahidiană, meningite după introducerea intrarahidiană a unor antibiotice sau altor substanțe (lipiodol).

Alteori, tabloul de meningită reactivă (cu L.C.R. clar) poate surveni și ca o *reacție de sensibilizare* la un medicament luat pe cale generală, episodul meningitic repetîndu-se la fiecare reluare a medicamentului. Un astfel de caz apărut după meprobamat, a fost publicat de M. Chiotan[3].

Scanned with OKEN Scanner

suri bacil Koch, spirochete sau fungi). De aceea, în fața unei meningite cu lichid clar, deși diagnosticul se va orienta mai ales spre o etiologie virală, se vor cerceta cu grijă și celelalte etiologii posibile și, în special, cea tuberculoasă sau cea leptospirotică, executîndu-se obligatoriu, pe lîngă *examene virusologice*, și *examene bacteriologice*. Această atitudine este cu atît mai indicată, cu cît, uneori, o meningită cu lichid clar sau ușor tulbure poate fi debutul unei meningite foarte grave cu piogeni, îndeosebi pe organisme cu apărare prăbușită. În aceste cazuri, L.C.R. clar sau ușor tulbure, prezintă o reacție celulară minimă, dar cu numeroși germeni, cu aspect de „cultură pură".

Meningitele cu lichid clar, reacție *limfocitară* și *evoluție favorabilă* sînt foarte frecvente în practică. Ele au primit variate denumiri: meningită acută aseptică, meningită limfocitară benignă, meningită nebacteriană, meningită limfocitară curabilă, meningită seroasă acută. Walgreen[13] a delimitat acest grup de meningite, în 1925, formulînd următoarele criterii (pentru a le diferenția de celelalte meningite): debut brusc, afectarea meningelor cu citologie crescută (în special limfocite); lipsa oricărei bacterii sau altui germen vizibil cu microscopul obișnuit în L.C.R.; evoluție acută sau subacută a meningitei, dar totodată benignă; imposibilitatea de a atribui această meningită unei boli cunoscute, existentă la bolnav sau în mediul înconjurător.

În țara noastră, aceste meningite au fost semnalate din 1928 (Caffé, Hațieganu, Hartular) și apoi studiate de mai mulți autori[5, 11, 12].

În ultimii 10—15 ani, s-a demonstrat că tabloul clinic de *meningită aseptică* sau *meningită seroasă acută* este provocat în imensa majoritate de variate *virusuri*. S-a ajuns la o elucidare a etiologiei acestor meningite într-o proporție, care variază între 50 și 90% din cazuri[4, 7, 8].

Termenul de *meningită acută virală* nu poate fi folosit decît în cazurile cînd există certitudinea acestei etiologii, prin izolarea virusului sau prin metode serologice și atunci se va pune diagnosticul de meningită, cu precizarea virusului respectiv. Termenele de *meningită aseptică, meningită seroasă acută,* sau cel descriptiv de *meningită limfocitară* se folosesc cu o sferă similară, fără a se angaja însă o anumită etiologie, exprimînd un sindrom cu variate cauze. Este de observat că trebuie să se renunțe la eticheta de „benignă" (meningită limfocitară benignă), avînd în vedere sechelele neuropsihice pe care le pot lăsa aceste meningite[8, 12].

c) **Meningite cu lichid hemoragic.** Acestea sînt excepționale: *meningita cărbunoasă* și, uneori, cea *listeriană*. De obicei, un L.C.R. hemoragic sugerează o hemoragie meningiană sau un accident postpunctional.

CLASIFICAREA PATOGENICĂ

Meningite primare și secundare. Meningitele pot să apară ca o expresie clinică inițială și unică a localizării meningiene a unui agent infecțios, realizînd o *meningită primară* (meningita meningococică, meningita cu virus Armstrong, meningita leptospirotică etc.). Alteori, meningitele pot să apară în cursul unor boli infecțioase, realizînd o *meningită secundară*, în cursul unei septicemii, al unei febre tifoide etc.

Meningism. Prin această noțiune, se înțelege prezența unui *sindrom clinic de afectare a meningelor* (cefalee intensă, vărsături, redoare de ceafă, discret semn Kernig), însă cu *L.C.R. normal* (cel mult, ușor hipertensiv). Meningismul este determinat

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1.

Clasificarea etiologică a meningitelor

Agentul cauzal	Observații	
	Tipul de meningită	Incidența. Obs.
1	2	3
A. Agenți infecțioși		
1. Virusuri		
Enterovirusuri:		
Virusul polio (tipuri: 1, 2, 3)	Meningită cu lichid clar, cu citologie moderată (limfocite + polimorfonucleare)	Altădată frecventă în epidemii. Actualmente, excepțională, în populația vaccinată
Virusuri Coxsackie (tipuri A: 1, 2, 4—11, 14, 16, 17, 18, 22, 24; tipuri B: 1—6)	Meningite acute cu lichid clar, limfocitare, însoțite de mialgii (meningită mialgică)	Frecvență mare, mai ales în sezonul vară-toamnă
Virusuri ECHO (tipuri: 1—9, 11—24, 25, 30, 31)	Meningite acute cu lichid clar, limfocitare, însoțite adesea de exantem	Frecvență mare Sezon: vară-toamnă
Arbovirusuri:		
Numeroase tipuri	Uneori, meningite primare (fruste sau nete); alteori, tabloul mixt de meningoencefalită	Incidență variabilă, după regiuni
Mixovirusuri:		
M. influenzae	Meningită cu lichid clar cu citologie moderată	Rară. În timpul epidemiilor de gripă
M. parotiditis	Meningită cu lichid clar	Frecvență variabilă
M. parainfluenzae (tip 1)	Meningită cu lichid clar	Rară
Adenovirusuri	Meningită seroasă discretă	Foarte rară
Grupul herpes:		
Virusul herpetic	Meningită herpetică cu evoluție severă (meningoencefalită)	Rară
Virusul varicelo-zosterian	Tablou de meningită seroasă în cursul bolii	Rară
Virusul citomegalic	Meningită seroasă, asociată cu icter și pneumonie	Rară. La nou-născuți și la sugari
Virusul mononucleazei infecțioase (Epstein-Barr)	Meningoencefalită cu L.C.R. ușor modificat	Rară
Virusul coriomeningitic (arenavirus)	Coriomeningita cu citologie marcată (lichid clar sau opalescent)	Variabilă. Sporadic (contact cu animale)
Virusul rabic (rabdovirus)	Meningită seroasă în cursul rabiei	Rară
2. Chlamydia		
Agentul limfogranulomatozei veneriene	Meningită seroasă (în formele severe ale bolii)	Excepțională
Agentul reticulozei benigne de inoculare	Meningită seroasă discretă	Excepțională
3. Bacterii		
Streptococcus pneumoniae	Meningită purulentă	Frecventă
Streptococcus pyogenes,	Meningită purulentă	Frecventă
Str. viridans etc.	Meningită purulentă	
Stafilococ	Meningită purulentă și hemoragică	Frecventă
Bacillus anthracis (b. cărbunos)		Excepțională

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul L

1	2	3
Listeria monocytogenes	Meningită cu lichid tulbure sau purulent și evoluție severă	Rară
Meningococ	Meningită meningococică	Frecventă
Alte neiserii (N. gonorrhoeae, N. flava, N. subflava, N. catarrhalis etc.)	Meningite cu lichid tulbure, alteori clar	Foarte rare
Mima polymorpha	Meningită cu lichid tulbure	Foarte rară
Francisella tularensis	Meningită cu lichid tulbure	Foarte rară
Brucella	Meningită cu lichid clar sau tulbure	Foarte rară
Haemophilus influenzae *Esch. coli* *Klebsiella* *Aerobacter* *Proteus* *Pseudomonas* *Alcaligenes* *Salmonella* spp.	Meningite severe cu lichid tulbure sau purulent	Frecvența în creștere. Mai frecvente la sugari și copii mici
Micobacterii:		
B. Koch	Meningită tuberculoasă	Variabilă
Spirochetales:		
Borrelia Leptospira	Meningite cu lichid clar Limfocite și polinucleare în proporție variabilă	Variabilă
Treponema		
4. **Fungi**		
Cryptococcus neoformans	Meningită severă cu pleiocitoză, predominant limfocitară	Foarte rară
Candida albicans	În cadrul unei candidoze generalizate	Foarte rară
5. **Protozoare**		
Toxoplasma gondii	Meningoencefalită severă în cadrul bolii generale	Rară
Plasmodium falciparum	Meningoencefalită acută în cadrul formei de malarie tropică	În funcție de răspîndirea malariei
6. **Metazoare**		
Cysticercus celulosae (larva de *Taenia*)	*Cysticercosis:* forma de infestare somatică cu larve ale unor platelminți (Tenia), cu localizări posibile în sistemul nervos central și meninge	
Angyostrongilus cantonensis (nematod)	Meningită cu eozinofile (25—100%)	
B. **Agenți biologici diverși și unele condiții patologice**		
Seruri imune terapeutice	După administrarea intrarahidiană (meningita serică)	Nu se mai practică astăzi
Vaccinări (antivariolică, antirabică, anti-pertussis etc.)	Meningită postvaccinală (cu lichid clar) sau meningoencefalită	Rară

Continuare tabelul L

1	2	3
Focare infecţioase juxtameningiene (otomastoidite, epidurite, abcese etc.)	Meningită reactivă („simpatică") de vecinătate, cu pleiocitoză şi hipertensiune lichidiană, dar fără însămînţarea meningelor	Variabilă
Toxine bacteriene	Meningism. Reacţii meningiene	
Neoplazii meningiene difuze (carcinomatoză, glioame, sarcoame etc.)	Tablou de meningită cu lichid clar, celule (mononucleare) între zeci şi sute/mm³; celule neoplazice	
C. **Agenţi chimici**		
Medicamente (streptomicină, penicilină, izoniazidă, lipiodol)	Acţiune directă, iritativă sau alergică, prin introducerea acestor substanţe intrarahidian (reacţii postrahianestezice etc.)	Variabilă
Toxine diverse (uree, plumb etc.)	În cadrul intoxicaţiilor respective (uremie, encefalopatie saturnină)	Variabilă
D. **Agenţi fizici**		
Căldură excesivă	Meningism (congestie meningiană şi hipertensiune lichidiană)	Variabilă
Traumatisme	Iritaţie traumatică (sînge)	

de acţiunea unor toxine asupra meningelor, provocînd o congestie şi o discretă inflamaţie a acestora (de ex., în gripă, pneumonie, scarlatină toxică, dizenterie toxică etc.).

Reacţie meningiană. Prin această noţiune, se înţelege un alt grad clinic de afectare a meningelor, echivalent unei uşoare meningite secundare, apărînd *în cursul diferitelor boli* (tifos exantematic, febră tifoidă etc.). În acest caz, pe lîngă *sindromul meningian clinic,* puncţia lombară arată *uşoare modificări în L.C.R.*, şi anume: citologie crescută (10—50 elemente/mm³), un grad uşor de creştere a albuminorahiei, prezenţa unor hematii. În L.C.R., nu se găsesc germenii bolii respective, fapt care deosebeşte reacţia meningiană de o meningită adevărată, în care în L.C.R. există şi germenul respectiv.

Meningite postinfecţioase. Aceste meningite alcătuiesc o categorie deosebită atît prin timpul de apariţie, cît şi prin mecanismul de producere. Ca şi encefalitele postinfecţioase, aceste meningite *survin către sfîrşitul unei boli infecţioase,* de obicei eruptive, apărînd ca o reacţie alergică faţă de agentul infecţios respectiv.

Meningite localizate *(iritative sau de vecinătate).* Aceste meningite se realizează prin contactul meningelor cu un focar infecţios (sinuzal, mastoidian, osteomielitic etc.), faţă de care meningele reacţionează, fie printr-o *reacţie meningiană* cu citologie crescută în mod variabil, fie chiar printr-o însămînţare cu germeni piogeni, realizînd o *meningită supurativă localizată,* care ulterior se poate deschide în spaţii subarahnoidiene, rezultînd o meningită generalizată.

Tratamentul meningitelor localizate necesită suprimarea focarului purulent juxtameningian, prin intervenţii diuretice de specialitate (otolaringologice, chirurgicale).

Meningite iatrogene. Sînt *meningite purulente* (stafilococ, piocianic),

Scanned with OKEN Scanner

care apar după puncții rahidiene sau rahianestezii, efectuate în condiții septice.

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ

Clasificarea meningitelor după criteriul etiologic *este cea mai utilă* atît pentru etiologie, cît și pentru terapeutică (tabelul L).

Meningitele virale sînt tratate în detaliu în cap. 25, iar cele *bacteriene* în cap. 24, cu excepția meningitei tuberculoase, menționată la diagnosticul diferențial al meningitelor virale (p. 427) și al meningitei meningococice (cap. 52).

Dintre meningitele produse de *Spirochetales,* meningita leptospirotică *(L. pomona, L. icterohemorrhagiae* etc.) poate fi adesea întîlnită ca meningită primară cu lichid clar și citologie moderată, alcătuită din polinucleare și limfocite în proporții variabile. *Meningita sifilitică* apare în cursul sifilisului secundar sau terțiar, cu o citologie de 50—500 celule/mm^3, în majoritate limfocite, proteinorahie crescută și reacții serologice pozitive pentru sifilis.

Meningitele fungice și *meningitele prin protozoare* sînt descrise la cap. . . .

Meningita (meningoencefalita) cu eozinofilie este o meningită caracterizată printr-o pleiocitoză a L.C.R. constînd din 25—100% eozinofilie, fiind determinată de infestarea sistemului nervos central al omului cu larvele unui nematod al șobolanului, *Angiostrongylus cantonensis*. Descrisă din 1929, dar etiologia s-a precizat în 1963. Este răspîndită în Extremul Orient (China, Indonezia, insulele din Pacific) și celelalte țări din sud-estul Asiei, dar cazuri s-au raportat și din Egipt, Cuba și Europa.

În țara noastră, primele 3 cazuri de meningoencefalită cu eozinofilie prin angiostrongiloidoză au fost publicate de C. Arseni și D. Chimion[1, 2], fiind menționate ulterior în tratatul de neurologie (vol. III, 1981). Un caz de meningită cu eozinofilie de etiologie probabil parazitară (ascaridioză?) a fost publicat de A. Păiș și colab.[10] în 1985.

Clinic, se prezintă o meningită sau meningoencefalită cu eozinofilie marcată a L.C.R. și în sînge, rareori cu semne neurologice (pareze) și o evoluție spre vindecare spontană (rar sechele). Omul se infestează consumînd moluște crude sau zarzavaturi, contaminate cu apa care conține larvele nematodului, iar boala apare ca un rezultat al invadării sistemului nervos central de către larve. Cazurile descrise în Europa ar putea proveni din import din zonele endemice sau ar putea fi datorite fie ascaridiozei (?), prin invadarea larvelor în spațiul subarahnoidian[2], fie ca o sensibilizare a meningelor la antigenul parazitar.

Meningita cu eozinofilie trebuie diferențiată de: cisticercoza cerebrală, toxoplasmoza cerebrală, meningita luetică, echinococoză. Tratamentul se face cu mebendazol și, eventual, prednison pentru corectarea fenomenelor inflamatorii meningiene.

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENE, C., CHIMION, D. — Meningoencefalite cu eozinofile (3 cazuri), *Rev. Roum. Neurol.*, 1966, *3*, 377.
2. ARSENI, C., CHIMION, D. — Meningita cu eozinofilie de etiologie angiostrongiloidiană, *Bacteriol.* (*Buc.*), 1977, *2*, 115.
3. CHIOTAN, M. — Meningită seroasă acută prin alergie la Meprobamat, *Viața med.*, 1971, *18*, 415.
4. CIUGARIN, MARIA și colab. — Izolarea virusurilor enterice în anii 1965—1966, *Viata med.*, 1968, *24*, 1 679.
5. DEREVICI, A. și colab. — Meningita limfocitară benignă. Experimentări pe animale, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1950, *1*, 130.
6. GOLDMAN, W., SANDFORD, P. — An „epidemic" of Chemical Meningitis, *Amer. J. med.*, 1960, *29*, 94.

Scanned with OKEN Scanner

ilw. 117893

24

MENINGITE BACTERIENE ACUTE (PURULENTE)*

Meningitele bacteriene acute (meningite purulente) sînt inflamații ale membranelor, care învelesc axul cerebrospinal (îndeosebi ale leptomeningelor), provocate de variate bacterii piogene și caracterizate prin prezența de leucocite și polimorfonucleare în lichidul cefalorahidian (L.C.R.). La acest proces, se adaugă, de regulă, și un grad variat de encefalită subiacentă.

ETIOLOGIE

Germenii cel mai frecvent izolați sînt: *meningococul (Neisseria meningitidis), pneumococul (Streptococcus pneumoniae)* și *Haemophilus influenzae.* Împreună, acești 3 germeni alcătuiesc peste jumătate din etiologia acestor meningite.

Orice bacterie poate însă determina o meningită purulentă, și anume:

Coci grampozitivi: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,* alte specii din genul *Streptococcus* (Str. pyogenes, Str. viridans, Str. faecalis etc.).

Coci gramnegativi: *Neisseria meningitidis* (cel mai frecvent) și (extrem de rar) alte specii de *Neisseria* (N. gonorrhoeae, N. catarrhalis, N. subflava etc.).

Bacili grampozitivi: *Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis* (bacilul cărbunos), *Corynebacterium acnes.*

Cocobacili gramnegativi: *Francisella tularensis,* specii din genul *Brucella.*

Bacili gramnegativi: *Haemophilus influenzae, Escherichia coli,* specii din genul *Proteus, Pseudomonas aeruginosa* (piocianic), *Klebsiella pneumoniae* (bacilul Friedländer), specii din genul *Enterobacter,* specii din genul *Salmonella Serratia marcescens,* specii din tribul *Mimeae* etc.

Bacterii anaerobe: *Bacteroides, Peptostreptococcus* etc.[43].

*

În *etiologia* meningitelor purulente, există deosebiri importante, în ceea ce privește frecvența agenților cauzali, în funcție de *vîrstă,* de

* Dintre meningitele bacteriene, nu se tratează în acest capitol *meningita meningococică* (vezi cap. 52) și *meningita tuberculoasă* (vezi p. 427).

Scanned with OKEN Scanner

Spectrul etiologic al meningitelor purulente
(după autori din diverse țări)

TABELUL LI

Autor	Țara	Anul	Grupa de vîrstă	Nr. de cazuri	Frecvența %						
					Meningococ	Pneumococ	Streptococi	Stafilococ	H. influenzae	Bacili gram-neg.	Neidentificați
B. Dan și *I. Ioanesi*	România	1957	Copii	377	46	11	2	3	3	17	18
S. Bruckner și colab.	România	1968	Copii	562	26	17	1	3	5	4	44
M. Voiculescu și colab.	România	1967	Adulți	233	28,7	40,3	1,7	—	6,2	6,2	16,9
I. Gavrilă și colab.	România	1967	Toate vîrstele	130	12	31	5	12	—	4	36
P. Schmuziger, T. Wegman	Elveția	1965	Toate vîrstele	122	18,9	36,9	1,5	1,5	18,6	2,4	20,2
Mozziconacci	Franța	1960	Copii	277	40	18	—	—	8	13	21
M. Rapin	Franța	1964	Adulți	112	42	27	1	5	—	7	18
St. Seligman	S.U.A.	1937—1972	Adulți	108	16	49	20	5	1	9	—
P. Lew, Fr. Waldvogel	Elveția	1971—1974	Adulți	59	27	27	8	—	1,7	12	24,3
Cl. Taindel, Cristina Cîrjă	România	1981—1983	Copii	281	39,9	13,3	1	1	4,7	14,5	25,6
M. Voiculescu, Anca Valeriu și colab.	România	1975—1979	Adulți	128	45	24	2	4	—	3	22

Scanned with OKEN Scanner

regiuni geografice și de *variații epidemice multianuale* (tabelul LI).

Etiologia meningitelor purulente în funcție de vîrstă. La *nou-născuți* și la *sugari*, pînă la 2 luni, domină *streptococii grup B, enterobacteriile* (Esch. coli, Salmonella, Proteus), urmate de *pneumococ, stafilococ* și de *H. influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.*

La *sugarii* peste 2 luni, pe primul plan sînt *pneumococul, meningococul* și, mai ales, *stafilococul,* urmați de *H. influenzae* și de alți *bacili gramnegativi*[12].

La *copii*, 3 germeni domină spectrul etiologic al meningitelor purulente, alcătuind 80—90% din totalul agenților etiologici: *meningococul* (35—50%), *pneumococul* (15—35%) și *H. influenzae* (10—15%), urmați de alți agenți mai rar întîlniți.

La *adulți*[20, 43], domină *pneumococul,* urmat de *meningococ stafilococ* și de *bacili gramnegativi.*

Etiologia meningitelor purulente în funcție de regiunea geografică (tabelul LI). În *Africa,* domină *meningococul,* care provoacă repetate epidemii de meningită meningococică. În *America de Nord,* meningococul apare cu o incidență redusă, în timp ce etiologia cu *H. influenzae* este mai frecventă decît în Europa și în Africa atît la copii, cît și la adulți. În *țara noastră,* H. influenzae nu apare în etiologia meningitelor la adulți[43], ci numai la copil[36]. Aceste deosebiri pot să țină de factorii climatici și alți factori, care comandă răspîndirea germenilor respectivi.

Etiologia meningitelor purulente în funcție de variațiile epidemice multianuale. În ultimii 30 de ani, se observă — concomitent cu un anumit declin în morbiditatea prin meningite purulente — o tendință la creșterea incidenței meningitelor cu *bacili gramnegativi* și cu *stafilococ* și o persistență a celor cu *pneumococ.* Incidența etiologiei meningitelor cu *meningococ* prezintă variații, în legătură cu factorii încă insuficient cunoscuți, care influențează endemia și epidemiile meningococice. Astfel, după o scădere continuă, între 1957 și 1968, a cazurilor de meningită meningococică, în 1966—1972, în țara noastră, ca și în alte țări, a apărut o recrudescență notabilă a incidenței prin meningita meningococică, iar în anii 1968—1978 un nou val epidemic.

Germeni rar întîlniți:

— Specii aparținînd tribului *Mimeae (Mima polymorpha, Herellea vaginicola).*

— *Listeria monocytogenes*[45] (vezi și cap. 93).

— *Corynebacterium acnes, Serratia marcescens, Pasteurella multocida* (vezi și cap. 99), *Clostridium welchii, Campylobacter (Vibrio) foetus, Gaffkia tetragena, Bacillus anthracis* (vezi și cap. 93).

— *Bacteroides fragilis* și alți anaerobi (implicați mai ales în abcese cerebrale).

Infecții multiple ale meningelor. Meningita poate fi determinată, uneori, de două (sau chiar mai multe) specii microbiene. Cele mai frecvente asocieri sînt de *streptococ+stafilococ* (39%) (sau cu *H. influenzae, pneumococ, meningococ)* sau *asocieri de anaerobi.* Aceste meningite apar, de obicei, în legătură cu un focar otomastoidian (meningite „otogene"), după traumatisme craniene sau după operații pe axul cerebrospinal.

S-au diagnosticat și *meningite mixte* (bacteriene+virale).

Alte condiții predispozante (tabelul LII):

— operații pe creier și măduvă;
— traumatisme craniene;
— fistule L.C.R.;
— otomastoidite acute și cronice;
— stări de imunodepresie.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LII

Condiții predispozante pentru meningite cu anumiți germeni

Condiții predispozante	*Germeni posibili*
Vîrsta Nou-născuți pînă la 2 luni	Streptococi grup B Bacili gramnegativi (E. coli, Salmonella, Proteus, Pseudomonas, Listeria)
Două luni—6 ani	H. influenzae Meningococ Pneumococ
6—15 ani	Pneumococ Meningococ H. influenzae
Peste 15 ani	Pneumococ Meningococ Stafilococ Bacili gramnegativi
Neurochirurgie *Traumatisme craniene*	Bacili gramnegativi Stafilococ Pneumococ
Stări de imunodepresie (alcoolici, cirotici, neoplazici, corticoterapie etc.)	Pneumococ Bacili gramnegativi Listeria Fungi
Fistule L.C.R.	Pneumococ Stafilococ

EPIDEMIOLOGIE

Incidența meningitelor bacteriene este în funcție de răspîndirea agenților etiologici respectivi în populație și de factori care favorizează această răspîndire (colectivități dense, sezon, organisme receptive etc.). Incidența multianuală este influențată de variațiile epidemice ale meningitei meningococice, în timp ce incidența celorlalte meningite bacteriene purulente se menține cu o anumită constanță. După sezon, incidența maximă apare iarna și la începutul primăverii. Meningitele bacteriene apar sporadic (excepție meningita meningococică, care apare în focare epidemice sau în epidemii).

Modul de transmitere este prin contact direct și pe cale aeriană, prin secreții nazofaringiene ale bolnavilor sau ale purtătorilor. Excepțional, pot să apară focare epidemice în spitale, mai ales în maternități, sub formă de meningite neonatale cu bacili gramnegativi, cu mortalitate mare[7, 13].

PATOGENIE

Căile de pătrundere a bacteriilor în spațiul subarahnoidian, pentru a realiza o meningită purulentă nu sînt încă bine lămurite.

Bariera hematomeningiană (dovedită mai mult funcțional decît anatomic) reprezintă un factor de care trebuie să se țină seama. Rolul acestei bariere este ca, împreună cu foițele meningiene și cu L.C.R., să asigure axului cerebrospinal, o triplă protecție (mecanică, chimică și bacteriologică).

Leptomeningele constă din: *pia mater*, aplicată direct pe creier și măduvă, și *arahnoida*, așezată pe partea internă a *durei mater*, învelind nervii cranieni și spinali pînă la ieșirea lor din craniu sau din canalul medular și extinzîndu-se în ventricule. Se pare că *pia mater* este eficientă ca barieră, abcesul cerebral fiind rar ca o complicație a meningitei[35]. Empiemele subdurale și epanșamentele subdurale sterile sînt în schimb mai frecvente și trebuie diagnosticate în timp util.

Scanned with OKEN Scanner

Bariera hematomeningeană acționează mai ales în sensul sînge→ L.C.R.

Permeabilitatea ei diferă la anumite substanțe și poate fi mărită de variați factori patologici exogeni sau endogeni (traumatisme, iradieri, intoxicații chimice, anoxemie, fenomene alergice). Probabil, acțiunea unor astfel de factori ușurează pătrunderea germenilor în L.C.R., contribuind la producerea pe cale hematogenă a meningitelor bacteriene.

Experimental, s-a constatat că meningitele posedă o rezistență apreciabilă la infecții și că, pentru obținerea unei meningite, sînt necesari un număr suficient de germeni și un factor favorizant (traumatism concomitent). Astfel, la animale, meningita pneumococică apare numai dacă bacteriemia este de cel puțin 10^3 pneumococi/ml sînge și se produce concomitent un traumatism meningian. De remarcat că, la om, bacteriemii atît de intense nu se realizează. Se poate admite, deci, că șansele de apariție a unei meningite purulente la om, în cursul unei bacteriemii, sînt reduse și se poate presupune că, în apariția unei meningite purulente de origine bacteriană, intervin și traumatisme sau microtraumatisme craniocerebrale sau alți factori, care măresc permeabilitatea barierei hematomeningiene.

O cauză predispozantă importantă pare constituită din *defecte de imunitate umorală*. În 21 de cazuri de meningite consecutive, la 6 copii, s-au evidențiat anormalități nete de ordin imunitar (sindrom de deficiență în anticorpi), iar alți 3 au prezentat date sugestive în acest sens[11]. Deficiența poate fi uneori numai de IgA[44].

O altă cauză constă în *deficiențe ale sistemului complement* (ereditare) în special de C_6, C_7, C_8, care explică și apariția *meningitelor recidivante*[41].

Se disting *3 modalități de infecție a meningelor:*

a) *Calea sanguină* de propagare a infecțiilor către meninge este cea mai frecventă *(meningite hematogene)*. Prezența unor bacteriemii în timpul meningitelor meningococice sau al celor pneumococice constituie un fenomen frecvent. Se admite că, în meningita meningococică, există următorul lanț patogenic: *nazofaringită→ bacteriemie→meningită*. Diseminarea pe cale sanguină survine cu o frecvență mai mare la sugar, funcția de barieră a mucoaselor și a altor membrane fiind încă imperfectă.

b) *Propagarea prin contiguitate* a unei infecții la meninge se face de la un focar purulent juxtameningian, și anume: otomastoidită (meningită otogenă), sinuzită, osteomielită, tromboflebită, abces cerebral. Infecția meningelor se realizează și în fracturile craniene, cu deschidere de porți de intrare la nivelul cavităților naturale infectate. Persistența unor focare de infecție juxtameningiene sau a unor pierderi de substanță osoasă explică *meningitele recidivante* (cu 2—10 recăderi), de obicei pneumococice. Prin același mecanism, apar meningite purulente la copii cu meningocel.

Infecția se mai poate propaga direct din nazofaringe, prin tecile limfatice olfactive și prin vasele sanguine care trec prin lama cribriformă a etmoidului.

c) *Introducerea directă a agenților patogeni în spațiul subarahnoidian* reprezintă o altă modalitate de apariție a unei meningite bacteriene (de obicei, cu piocianic sau cu stafilococ). Acest mecanism se realizează prin puncții rahidiene, rahianestezii sau intervenții operatorii pe nevrax, toate efectuate în condiții septice *(meningite iatrogene)*.

În *patogenia meningitelor bacteriene*, următorii factori conferă o deosebită *gravitate* acestor meningite:

— desfășurarea fenomenelor morbide în spațiul subarahnoidian, deschis și fără posibilități de drenaj natural, ceea ce duce la o creștere a

Scanned with OKEN Scanner

presiunii în spațiul subarahnoidian și în cutia craniană;

— formarea abundentă și rapidă de exsudat purulent, care favorizează apariția de cloazonări (meningite cloazonate) și abcese;

— posibilitatea propagării procesului supurativ meningitic la substanța nervoasă subiacentă, ceea ce transformă meningita în meningoencefalită sau/și meningomielită (ambele cu evoluție extrem de gravă și cu sechele neuropsihice importante);

— slaba apărare antiinfecțioasă a L.C.R.

tului este, de asemenea, foarte scăzută în meningitele severe, iar activitatea fagocitară a polimorfonuclearelor este afectată, din cauza dificultăților de pătrundere a acestora prin bariera hematoencefalitică, precum și din cauza încapsulării bacteriilor în interstițiile spațiului subarahnoidian[42].

De importanța acestor condiții, trebuie ținut seama în *prescrierea dozelor de antibiotice, în terapia meningitelor, doze care trebuie să depășească net concentrația minimă bactericidă,* necesară pentru germenii respectivi[3].

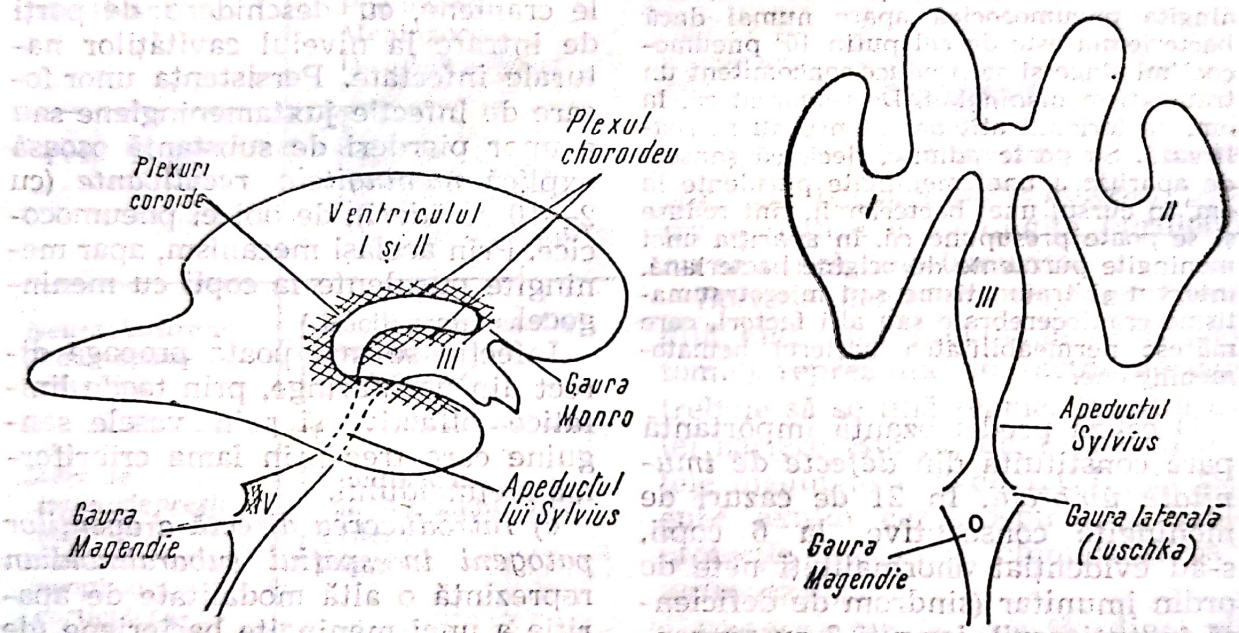


Fig. 41 — Schema circulației L.C.R. la nivel cerebral.

Odată pătrunse în spațiul subarahnoidian, bacteriile nu mai întîmpină o rezistență deosebită. O particularitate a acestui spațiu, precum și a L.C.R., este tocmai slaba lor rezistență antiinfecțioasă, din cauza absenței oricărei activități opsonice și bactericide a L.C.R. (normal sau patologic), iar imunoglobulinele sînt prezente în L.C.R. numai în slabe concentrații. Activitatea complemen-

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Axul cerebrospinal prezintă semne de *inflamație acută* (congestie intensă, edem al meningelor, exsudat). *Exsudatul,* la început, fluid, devine purulent și se organizează în depozite, acestea comprimă substanța cerebrală sau astupă diferitele găuri comunicante, care asigură circulația L.C.R. (fig. 41), realizînd prin astfel de blocaje *hidrocefalie* (internă sau externă) sau un proces de *piocefalie.* Procesul anatomopatologic, în meningitele purulente, capătă astfel o importantă componentă mecanică.

Scanned with OKEN Scanner

Procesul inflamator exsudativ și purulent se propagă și la substanța nervoasă subiacentă, rezultînd o *meningoencefalită* sau *meningomielită*. În meningita pneumococică, afectarea encefalului este destul de frecventă[46] (după statistica noastră, 19,3%)[44]. În cadrul acestor meningoencefalite, pot fi afectați diferiți nervi cranieni (optic, auditiv, facial). În cursul meningitelor purulente, se pot dezvolta *abcese cerebrale* și *colecții* (empieme) *subdurale*, care necesită a fi diagnosticate la timp și supuse intervenției neurochirurgicale.

Tabloul anatomopatologic al meningitelor purulente variază mult, în funcție de agentul etiologic, de rezistența organismului și de durata bolii, precum și de precocitatea și intensitatea tratamentului. Astfel, în meningita pneumococică, se formează rapid un exsudat abundent și fibrinos și purulent, organizat, cu tendință la cloazonări și distribuit predominant pe partea dinspre calotă a emisferelor și mai redus în porțiunile bazale. În meningita streptococică, exsudatul este mai puțin consistent, formînd frecvent cloazonări segmentare (adevărate abcese meningiene).

TABLOU CLINIC

TABLOUL CLINIC LA ADULȚI ȘI LA COPII MARI

Incubația este de 3—5 zile.

Debutul este *foarte brusc* (chiar dramatic), cu: *frisoane, febră, stare de rău, cefalee* (persistentă și intensă), *vărsături.* Deseori, bolnavul intră rapid în *comă*. Uneori, debutul este mai gradat, cu simptome vagi, nesugerînd o meningită sau altă viroză respiratorie.

În *perioada de stare*, se adaugă: *fotofobie,* iritabilitate, *agitație* sau *torpoare, stare confuzională, delir, comă* (apărută repede, în 24 de ore de la debut), *convulsii* (la copil), *semne de meningită* (redoare de ceafă, semnul Kernig și Brudzinski) extrem de accentuate, poziția în pat de flexiune a trunchiului (în „cocoș de pușcă"), reflexe exagerate, hiperestezie cutanată generalizată, mialgii difuze (bolnavii gem și se plîng de dureri la fiecare mișcare), tulburări vasomotorii, puse în evidență printr-o incitare mecanică cu unghia („dunga meningitică"). *Erupții peteșiale* apar mai ales în meningita meningococică (ca și în alte meningite cu bacteriemii).

Alte semne, care se mai pot adăuga: erupții cutanate peteșiale (sugerează o bacteriemie concomitentă), în meningita meningococică, și eritematoase, în celelalte meningite; faringită și tuse; artralgii (artrite), herpes (uneori apare tardiv). La toate acestea, se mai pot adăuga manifestări dependente de focarul infecțios, care a dus la însămînțarea meningelor (otită, mastoidită, sinuzită, pneumonie etc.), care trebuie căutate cu atenție, simptomatologia lor pierzîndu-se în aceea a meningitei. Se mai pot asocia semne de osteomielită, traumatisme craniene sau medulare, furunculoză etc.

În aprox. 50% din cazuri, apar semne de leziuni neurologice (pareze, hemipareze, paralizii de nervi cranieni, Babinski bilateral).

Evoluția poate fi: *fulgerătoare* (exitus în 48—72 de ore), *subacută* sau (mai rar) *insidioasă* și *ușoară*. Formele ușoare aparțin mai ales infecției meningococice și se depistează prin puncție lombară. Netratată, meningita bacteriană duce rapid la moarte, care se datorește endotoxemiei și leziunilor sistemului nervos central (edem cerebral, necroză, compresia centrilor vitali prin exsudatul purulent).

Un aspect clinic particular, observat adesea în ultimele decenii, constă dintr-un tablou clinic atipic de meningită modificat („torpidizat"), printr-un tratament antimicrobian anterior și insuficient aplicat. Acest aspect pune medicului mari dificultăți de diagnostic. Adesea, tabloul clinic poate fi complicat de formarea unui abces cerebral sau de o componentă encefalitică, dificil de interpretat.

TABLOUL CLINIC LA NOU-NĂSCUȚI ȘI LA SUGARI

Meningitele bacteriene la copilul mic prezintă o simptomatologie, care se abate cu totul de la tabloul „cla-

Scanned with OKEN Scanner

sic" de meningită, pe primul plan aflîndu-se manifestările generale și digestive, în timp ce semnele meningiene (redoare de ceafă, semnul Kering, semnul Brudzinski) lipsesc adesea sau sînt șterse sau apar prea tîrziu pentru un diagnostic precoce[15, 36]. Din această cauză, diagnosticul se pune tîrziu și, uneori, doar după moarte.

Meningita neonatală oferă cele mai mari dificultăți, în acest sens. Simptomatologia inițială la nou-născut, în prima lună de viață, constă din: *febră* (lipsește în 50% din cazuri), *tulburări digestive* (anorexie, vărsături, diaree), *tulburări respiratorii* (dispnee, apnee, cianoză), *icter, apatie* sau *agitație, plînset* continuu („țipătul meningian"), *refuzul alăptării.*

Aproape în nici un caz *nu apar semne nete de meningită la început.* Numai mai tîrziu apar semne evidente: *bombarea fontanelei, hipertonii musculare, plafonarea ochilor, nistagmus, letargie, convulsii.* În nici un caz nu trebuie așteptată apariția acestor semne, regula fiind ca la orice copil mic, cu stare febrilă inexplicabilă, însoțită de agitație și (cu atît mai mult) de convulsii, puncția lombară să se facă fără întîrziere.

Meningita neonatală are o *mortalitate* foarte ridicată (60—80%).

Spectrul etiologic al acestor meningite este dominat de *enterobacterii* (Esch. coli, specii din genul Salmonella, specii din genul Proteus, specii din genul Enterobacter), urmate de *cocii piogeni.*

În *patogenia* acestor meningite, intervin traumatismele obstetricale, infecțiile materne și starea de imaturitate a mijloacelor de apărare la nou-născuți.

Meningita la sugar, se caracterizează, de asemenea, prin dominația simptomatologiei generale: *febră, vărsături, iritabilitate,* aspectul „plafonat" al privirii, *convulsii,* în timp ce semnele meningiene sînt mai puțin exprimate și pot fi detectate cu dificultate.

FORME CLINICE DUPĂ ETIOLOGIE

Meningita pneumococică. Produsă prin diseminare hematogenă sau prin contiguitate de la un focar purulent juxtameningian (otită medie supurată, sinuzită, osteomielită a oaselor craniene), meningita pneumococică rămîne o *formă gravă de meningită purulentă,* care continuă să dea o *mortalitate ridicată* (20—40%, la adulți). Este caracterizată prin formarea unui exsudat purulent abundent și apariția rapidă a cloazonării. Există și *forme supraacute,* în care L.C.R., ușor opalescent, conține puține elemente celulare și extrem de numeroși pneumococi (aspect de „cultură pură"), ceea ce arată o lipsă de reactivitate. Meningita pneumococică are frecvent o tendință la *recidive* (se cunosc cazuri chiar cu peste 30 de recăderi, în decursul a mai multor ani).

Meningita streptococică. Poate fi determinată de specii variate de streptococi: *Str. pyogenes, Str. viridans, Str. faecalis.* Cu excepția streptococilor beta-hemolitici, constant sensibili la penicilină, ceilalți prezintă o sensibilitate variată la antibiotice; îndeosebi *Str. faecalis* este mai rezistent la penicilină. S-au descris și meningite cu *streptococi din grupul C* și *din grupul D*[26]. La nou-născuți, *streptococii din grupul B* sînt a doua cauză după bacilii gramnegativi.

Meningita stafilococică. *Extrem de severă,* meningita stafilococică necesită antibiotice adecvate, alese conform sensibilității atît de variate la antibiotice a stafilococilor. Apare ca metastază în cursul unei septicemii stafilococice sau ca localizare septică

Scanned with OKEN Scanner

a unei infecții stafilococice, localizate la extremitatea cefalică.

Meningita cu neisserii. Genul *Neisseria* cuprinde ca specii patogene: *N. meningitidis* (agentul patogen al meningitelor meningococice) și *N. gonorrhoeae* (meningită gonococică, foarte rară). În practică, s-au observat cazuri de meningită și cu neisserii considerate nepatogene: *N. subflava*[19], *N. catarrhalis*[28].

Meningita cu H. influenzae. Este frecventă la copil și excepțională la adult (apare numai în lipsa unor factori imunologici sau în prezența unor factori debilizanți). La copil, simptomatologia este dificil de recunoscut: în jumătate din cazuri, nu apar semne caracteristice sistemului nervos (într-o serie de 104 copii bolnavi, prima puncție s-a făcut după a 8-a zi de boală la 25% din cazuri)[1]. *Mortalitatea* este ridicată, dar precoce și corect tratate poate fi scăzută la 5%.

Meningita cu enterobacterii (*Esch. coli;* specii din genurile *Enterobacter, Salmonella, Proteus; Klebsiella pneumoniae* etc.). Sînt de o *gravitate deosebită,* în mare parte din cauza rezistenței acestor germeni la multiple antibiotice. Apar mai frecvent *la nou-născuți* (îndeosebi cu pneumonii) și *la sugari* distrofici, cu mijloace de apărare insuficient dezvoltate, precum și la adulți cu rezistență scăzută prin boli cronice concomitente sau în cursul unei corticoterapii prelungite. *Mortalitatea* este mare (59,1% și 60%).

Meningita cu piocianic. *(Pseudomonas aeruginosa).* Apare mai rar, dar are o *evoluție severă,* avînd un L.C.R. tulbure cu flocoane de culoare verzuie (verde „fistic"), cu o fluorescență particulară. *La adult,* apare mai ales ca meningită de inoculare (iatrogenă), după puncții rahidiene septice[4]; *la sugar,* apare (probabil) în urma unei diseminări hematogene[8].

Meningite cu germeni rar întîlniți[14]. Genul *Acinetobacter* (sinonime: *Mima polymorpha*[27]; *Bact. anitratum, Herellea, Moraxella)* cuprinde bacterii cu mai multe biotipuri, care pot determina îmbolnăviri în condiții de imunitate compromisă.

Toate biotipurile prezintă polimorfism, putînd fi ușor confundate cu diferiți coci, cocobacili, diplococi grampozitivi și gramnegativi. Acești germeni care pot „mima" în special meningococii și gonococii, prin aspectul lor de diplococi gramnegativi, se diferențiază de aceștia numai prin anumite caractere de cultură, ca și prin sensibilitatea lor variată la antibiotice, care trebuie determinată de la caz la caz. *Rezistența la penicilină* este de obicei[39] și, uneori, și la *cloramfenicol.* Cele mai multe specii *sînt sensibile* la: *tetraciclină, kanamicină, polimixină* și la *fluorochinolone* (69—91%).

Meningita cu Listeria monocytogenes (cocobacil pleuromorf grampozitiv, confundat adesea cu difteroizi, agent al listeriozei la om și la animale) (vezi și cap. 114) nu se deosebește de celelalte meningite bacteriene. Prezintă un L.C.R. tulbure, conținînd predominant polimorfonucleare, mai rar limfocite. Tabloul clinic este uneori de meningoencefalită. Meningita listeriană apare mai des în primele luni de viață, îndeosebi ca meningită neonatală, în urma transmiterii germenului de la mamă. La adult, această formă de meningită apare mult mai rar și numai la persoane cu debilitate, cu rezistență scăzută. Noi am observat un caz de meningită listeriană cu evoluție letală, apărută în urma unei corticoterapii prelungite[45].

Meningita cu Serratia marcescens (bacil mobil, gramnegativ, producător de pigment roșu).

Scanned with OKEN Scanner

Meningita cu bacilul cărbunos (Bacillus anthracis) apare foarte rar, prezintă un L.C.R. hemoragic și o evoluție de regulă letală (vezi și cap. 93).

Meningita cu bacterii anaerobe (des asociate cu abces cerebral) sînt provocate de specii din grupul *Bacteroides, Peptostreptococcus* etc.

Meningitele cu dublă sau multiplă etiologie[18, 48] sînt rare și survin, de obicei, în legătură cu un focar juxtameningian (meningite otogene) sau cu operații pe nevrax (vezi și pag. 405, subcap. „Etiologie").

Meningitele purulente recidivante. Recidiva este datorată unei pierderi de substanță osoase, sub formă de fracturi[2], insuficient consolidate, după traumatisme craniene diverse, creînd „breșe", care permit o comunicație anormală între meninge[5], cavitățile naturale și mediul extern. Sediul cel mai frecvent este lama ciuruită a etmoidului, alteori osul temporal.

Alte condiții care predispun la recidive de meningite purulente, sînt: mastoidita cronică, focare de osteomielită ale oaselor craniene, defecte congenitale ale cutiei craniene, sinusuri dermice congenitale, care prin mici dehiscențe permit infecția meningelor dinspre exterior. Fistule între spațiile subarahnoidiene și cavitatea nazală, cauzînd o rinoree cu L.C.R., pot condiționa, de asemenea, apariția unor astfel de recidive. S-au descris cazuri de meningite recidivante atribuite unui defect imunitar (hipo- sau agammaglobulinemie) sau unui deficit ereditar în sistemul complement (C_6, C_7, C_8)[41]. Infecția meningelor se face cu germeni din flora naturală, cel mai frecvent fiind *pneumococul,* mai rar *stafilococul, meningococul, H. influenzae.*

Recidivele apar la intervale variate (de obicei ani) și pot fi uneori numeroase (peste 30!). În seria noastră de 233 de bolnavi cu meningite purulente, au fost 9 cazuri cu recidive[43] (unul cu 5, altele cu 7 și 9 și 11 recidive).

COMPLICAȚII

Complicațiile meningitelor purulente sînt printre cele mai grave, avînd în vedere apropierea atît de strînsă dintre procesul supurativ meningian și structura delicată și de importanță vitală a nevraxului. Îndeosebi în cazurile diagnosticate și tratate cu întîrziere, în care se realizează o meningoencefalită, complicațiile sînt mai severe și persistente, conducînd la sechele neuropsihice.

La bolnavii tratați prompt și corect, complicațiile sînt excepționale, evoluția și prognosticul fiind surprinzător de bune.

Complicații mecanice. *Cloazonarea procesului supurativ* meningian creează tabloul de meningite etajate, cu mai multe cavități (uneori adevărate abcese meningiene). Blocajul găurilor comunicante dintre ventriculii laterali și ventriculul al 3-lea sau al 4-lea duce la acumularea de lichid în tensiune *(hidrocefalie)* sau de puroi *(piocefalie),* cu compresiunea și distrugerea treptată a substanței corticale. Uneori, o hidrocefalie, clinic neevidentă, poate leza totuși cortexul cerebral, determinînd leziuni definitive, urmate de întîrziere mintală.

Colecțiile (empiemele) *subdurale* (cu lichid steril sau purulent) apar mai ales în meningitele copilului și, îndeosebi, în meningita cu *H. influenzae,* fiind foarte rare în meningitele cu alți germeni. Aceste colecții subdurale sînt greu de recunoscut[24], ele trebuie suspectate în cursul bolii, ori de cîte ori evoluția unui caz bine tratat nu este satisfăcătoare, ca de ex.: persistența febrei și a bombării fontanelei (semn de hipertensiune

Scanned with OKEN Scanner

intracraniană), stare confuzională, vărsături în jet, convulsii și semne neurologice de focar. Puncții și aspirații repetate ale L.C.R. acumulat subdural (la nevoie și craniotonie) duc la suprimarea acestor simptome. *Abcesele cerebrale* trebuie, de asemenea, suspectate, după semne neurologice de focar și tulburări psihice persistente.

Colecțiile subdurale la nivelul măduvei, cervicale sau lombare, determină compresiuni, exprimate prin apariția de paralizii (tetra- sau paraplegii), care trebuie descoperite precoce, pentru intervenția chirurgicală de urgență, decomprimarea măduvei și recuperarea motorie (!).

Leziunile de nervi cranieni apar în aprox. 12% din meningitele purulente, afectînd uzual perechea a III-a, a VI-a, a VII-a și a VIII-a[10,35] exprimate prin ptoză palpebrală, strabism, paralizie facială sau surditate. Foarte rar, apare cecitate, ca rezultat al atrofierii nervului optic sau de tip cortical.

Hipoacuzia sau surditatea pot să apară tranzitoriu (16% din cazuri)[10], dar o surditate senzorială definitivă, unilaterală sau bilaterală, survine în 10% din cazuri, cel mai frecvent după meningita pneumococică (31%), urmată de meningita meningococică (10,5%) și de meningita cu H. influenzate (6%). Toți bolnavii de meningită trebuie controlați prin audiometrie cu răspuns electric[10].

În general, *sechele neurologice* sau *psihice* rămîn la 10—27% din pacienți.

Complicații la distanță. În cursul meningitelor purulente, germenul respectiv mai poate determina: *șoc infecțios, pneumonie, endocardită, pericardită, artrite purulente.*

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al meningitei purulente la adult și la copilul mare nu este dificil, cu condiția de a fi suspectat cît mai frecvent. Cercetarea semnelor meningiene este obligatorie la orice bolnav febril, mai ales dacă bolnavul prezintă semne de infecție respiratorie (viroză respiratorie, faringită, sinuzită, otită, pneumonie).

Precocitatea diagnosticului este o condiție esențială pentru succesul terapeutic: *fiecare oră sau zi pierdută scade vertiginos procentul de vindecări.* O întîrziere de cîteva zile crește mortalitatea peste 40%, cu tot tratamentul aplicat.

Diagnosticul este dificil *la sugari* și *la copii mici,* la care semnele meningiene „clasice" lipsesc frecvent sau apar tîrziu. În aceste cazuri, diagnosticul de meningită trebuie suspectat la orice febră neexplicată, însoțită de iritabilitate și privire plafonată, iar *puncția lombară trebuie efectuată fără întîrziere. La această vîrstă, medicul trebuie să aibă un index mare de suspiciune, pentru a avea un diagnostic precoce.*

Cea mai mică suspiciune de meningită obligă la spitalizare imediată și la efectuarea puncției lombare. Se recomandă prudență și temporizare numai la anumiți bolnavi (mai ales adulți) afebrili și cu tulburări neuropsihice apărute de mai mult timp. La aceștia, puncția lombară se evită, trecîndu-se la efectuarea unui examen neurologic complet și a unui examen de fund de ochi, care poate pune în evidență un edem papilar sau stază papilară, revelator de tumoare cerebrală. În aceste cazuri, puncția lombară efectuată intempestiv poate duce la accidente letale (prin angajare bulbară). În caz de dubiu, puncția lombară se face totuși cu prudență, în poziție culcată, cu un ac de calibru mic, extrăgîndu-se o cantitate mică de lichid. Amînarea puncției poate fi fatală pentru bolnav.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul L.C.R. este esențial pentru diagnostic (examene citologice, bacteriologice și biochimice). Macroscopic, L.C.R. este *tulbure* sau *net purulent*. Un L.C.R. clar sau ușor opalescent nu exclude însă o meningită bacteriană, uneori foarte gravă, cu germeni numeroși și cu slabă reacție leucocitară. Numărul de *elemente celulare* în L.C.R. este, de obicei, crescut enorm *(cîteva mii sau zeci de mii/mm³)*, toate fiind polimorfonucleare (multe alterate). În meningitele tratate, apar mononucleare, a căror proporție crește în defavoarea polimorfonuclearelor, pe măsura progresului spre vindecare. Este importantă urmărirea formulei leucocitare a elementelor din L.C.R., pentru aprecierea ritmului vindecării, ca și pentru diferențierea meningitelor purulente modificate de antibiotice, de alte meningite (virale sau tuberculoase).

Cel mai important și urgent este însă *examenul bacteriologic** al L.C.R.*, efectuat prin frotiuri colorate cu Gram, și culturi pe medii cu agar-ser, agar-sînge sau agar-șocolată**. Tehnicile imunofluorescente nu au dat rezultate bune.

Detectarea antigenelor bacteriene în L.C.R. prin contraimunoelectroforeză reprezintă o metodă utilă, tehnic simplă, ieftină și cu rezultate în 45 de minute[34]. Se folosesc antigene de *Streptococcus pneumoniae*, de *H. influenzae*, de *Neisseria meningitidis*. Avantajul metodei, în afară de specialitate și simplitate în execuție, constă în faptul că decelează cantități mici de antigen, în cazurile cînd examenul bacteriologic curent nu dă rezultate (metodă complementară, care contribuie la creșterea procentului de elucidare etiologică).

Alți autori au folosit *testul cu particule de latex*[51], care (încărcate cu antigenul specific prezent în L.C.R.) sînt aglutinate cu seruri specifice.

În cazuri limită de diagnostic cu meningite virale (meningite bacteriene parțial tratate, torpidizate), cercetarea *proteinei C reactive*, în ser sau în L.C.R., contribuie la diferențiere[23]. Proteina C reactivă în ser prezintă valori mult crescute (peste 100 mg/l), în meningita bacteriană; în meningita virală, valorile sînt în medie sub 7 mg/l.

Examenele biochimice ale L.C.R. arată: glicorahia scăzută (sub 40 mg%), proteinorahia mult crescută (800—1 000 mg%), creșterea acidului lactic și a acidului piruvic și scăderea pH-ului. Ultimele 3 examene sînt utile, în special pentru diferențierea meningitelor bacteriene modificate prin tratament cu antibiotice, față de meningitele virale[32].

Alte examene paraclinice complementare și utile sînt: leucograma (deseori, dar nu totdeauna, leucocitoză), radiografii (craniu, mastoidă, sinusuri), electroencefalograma (mai ales pentru depistarea eventualelor sechele cerebrale), tomografia computerizată (suspiciune de abces cerebral, empiem subdural, piocefalie, infarct cerebral).

Diagnosticul diferențial al meningitelor purulente se face cu: *meningismul* (sindrom meningian, cu L.C.R. normal), *meningitele seroase virale (examenele* din L.C.R. clarifică diagnosticul), *meningita tu-*

---

* Concomitent, se efectuează și *hemocultura* (pozitivă în 22,6% din cazuri într-un studiu), *culturi din nazofaringe* și din diferite *focare purulente* asociate, care pot permite izolarea agentului etiologic al meningitei.

** Contaminarea cu bacterii a mediilor de cultură utilizate pentru L.C.R., ca și contaminarea coloranților utilizați în colorațiile bacteriologice poate duce uneori, în mod eronat la diagnosticul de meningită bacteriană[50].

Scanned with OKEN Scanner

berculoasă (vezi tabelul LIV, la pag. 427), *hemoragia meningiană* (L.C.R. hemoragic); *abcesul cerebral* (semne neurologice de focar etc.), *tumoarea cerebrală* (evoluție insidioasă, semne neuropsihice bizare), *encefalopatia saturnină* (anamneză, hematii cu bazofile, coproporfirinurie etc.).

PROGNOSTIC

Prognosticul *actual* al meningitelor bacteriene este mult îmbunătățit: *mortalitatea a scăzut* de la 50—100% la 10—30%.

Prognosticul unei meningite bacteriene depinde de următorii *factori:*

— *Vîrsta.* Gravitatea meningitelor este mare la sugari și la persoane în vîrstă de peste 60 de ani, mortalitatea fiind de peste 50%[49].

— *Tipul de microorganism* și *sensibilitatea lui la antibiotice.* Mortalitatea cea mai mare (peste 30%) este dată de meningitele cu bacilii gramnegativi, apoi de cele cu pneumococ (20—30%) și cea mai mică de meningita meningococică (1—10%).

— *Starea de rezistență* (scăzută sau normală) a persoanei respective.

— *Precocitatea diagnosticului și a aplicării tratamentului.*

— *Forma clinică.* Prognosticul este grav, în formele severe, cu șoc infecțios, sau în cele însoțite de complicații mecanice severe.

TRATAMENT

Tratamentul meningitelor purulente se bazează pe următoarele *principii:*

— *Tratamentul trebuie aplicat cu extremă urgență,* bazat pe un *diagnostic cît mai precoce posibil.* În acest scop, orice bolnav cu meningită trebuie transportat cît mai rapid la spital. Mortalitatea, încă mare, a meningitelor purulente nu poate fi scăzută, cu toate antibioticele eficace actuale, decît prin obținerea unei îmbunătățiri în precocitatea diagnosticului.

— *Tratamentul se face în spital,* de preferință în secția de terapie intensivă, și *se începe imediat după terminarea examenului clinic și după efectuarea punctiei lombare și a recoltărilor necesare pentru examenele bacteriologice.* Elucidarea diagnosticului bacteriologic se poate obține uneori în 30 de minute de la internare.

— *Medicația antibacteriană trebuie aleasă pe baza cunoașterii agentului etiologic.* În meningitele purulente, cu germeni încă neidentificați, se prevede o conduită specială, în privința alegerii antibioticelor de aplicat.

— Tratamentul antimicrobian trebuie completat cu *alte măsuri terapeutice:* igienodietetice, patogenice, simptomatice și ale complicațiilor.

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN

În *alegerea antibioticului sau antibioticelor* de administrat se ține seama, în primul rînd, de *sensibilitatea germenilor la antibiotice,* cunoscută dinainte pentru germenii cu comportare constantă față de antibiotice sau determinată pe baza antibiogramei pentru ceilalți.

Astfel, meningococul este sensibil la penicilină și la cotrimoxazol, pneumococul este sensibil la penicilină, (excepții: 2—8%)[52], iar H. influenzae — la cloramfenicol și ampicilină etc., în timp ce mulți bacili gramnegativi se comportă variat față de antibiotice, în general fiind sensibili la aminoglicozide.

Un alt criteriu de alegere constă din *gradul variat de pătrundere a antibioticelor în L.C.R.* Astfel, *sul-*

Scanned with OKEN Scanner

famidele și *cotrimoxazolul* difuzează cu ușurință în L.C.R., într-o proporție de 40—80%, față de concentrația din sînge, realizînd concentrații terapeutice eficiente, chiar la nivelul cel mai jos de pătrundere (vezi și pag. 142). De asemenea, *cloramfenicolul* are o difuziune bună în L.C.R., realizînd printr-un meninge neinflamat, 30—50% față de nivelul sanguin. *Penicilinele* (G și de semisinteză) au o difuzabilitate redusă prin meningele normal, în schimb printr-un meninge inflamat și administrate în doze mari pătrund suficient pentru a realiza concentrații terapeutice în L.C.R. Tetraciclinele pătrund mult mai puțin în L.C.R. (10% și mai puțin) și, din această cauză, nu sînt indicate în tratamentul meningitelor purulente.

Dintre *cefalosporine*, numai cele din *generația a III-a* pătrund în L.C.R., fiind indicate în tratamentul meningitelor, și anume: *cefotaxima, cefoperazona, ceftriaxona*. Cele din generația I-a și a II-a nu sînt indicate.

Dintre *chinolone*, *ciprofloxacina* (200 mg intravenos, de 2 ori pe zi) are o bună pătrundere în L.C.R.[22]. Aminoglicozidele nu pătrund în L.C.R., în caz de nevoie se administrează intrarahidian (tabelul LIII).

Doza și calea de administrare. Pentru realizarea unei concentrații eficiente în L.C.R., antibioticele se administrează în *doze maxime**. Este indicată *calea parenterală*, iar pentru primele zile se recurge la calea *intravenoasă*, pentru obținerea unor concentrații sanguine ridicate și bine suportate de pacient. Ulterior, cu ameliorarea simptomatologiei și cînd bolnavul poate înghiți singur, unele antibiotice vor fi continuate pe cale orală.

Administrarea intrarahidiană de antibiotice are indicații limitate, numai pentru anumite meningite, fiind folosită *numai cînd este strict necesară* și cu anumite precauții, în doze mici și în diluții adecvate (tabelul LIII). Indicațiile actuale se reduc la administrarea de *aminoglicozide*[16] (care nu pătrund în L.C.R. pe cale generală), în meningite cu bacili gramnegativi și în dozele menționate în tabelul LIII.

Unii autori[25] folosesc, totuși, *penicilina G* pe cale intrarahidiană, în primele zile de tratament, în meningite cu germeni sensibili.

Polimixina B a fost folosită intraventricular în meningitele cu piocianic[8].

TABELUL LIII

Dozajul unor antibiotice pentru calea intrarahidiană

Antibiotic	*La sugar*	*La copil*	*La adult*
Penicilina G	2 500—5 000 U.	5 000—8 000 U.	10 000 U.
Gentamicina Sisomicina Tobramicina	1—2 mg	2 mg	6—8 mg
Amikacina	4 mg		

* Pentru obținerea unui bun efect bactericid *in vivo*, concentrațiile de antibiotic în L.C.R. trebuie să fie de 20 ori mai mari decît cele obținute *in vitro*[3]. Variați factori influențează negativ *in vivo* acțiunea antibioticelor: un pH nefavorabil, distrugeri tisulare, bariere de fibrină, fluctuații de temperatură etc.

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea de antibiotice este admisă, numai dacă se obține un efect sinergic sau pentru a acoperi spectrul bacterian larg al unor meningite cu germen neidentificat sau în meningite deosebit de severe. În alegerea asocierii, trebuie să se țină seama de riscul antagonismului dintre unele antibiotice. Acest antagonism, cum este cel admis *in vitro*, între penicilină și cloramfenicol, nu se confirmă *in vivo*[33]. Astfel, pe 367 copii cu meningite bacteriene, dintre care o parte au fost tratați (prin randomizare) cu *cloramfenicol*, iar altă parte cu *cloramfenicol+penicilina G*, rezultatele au fost similare: mortalitate de 26%, pentru cei tratați numai cu cloramfenicol, și de 27%, pentru cei tratați cu cloramfenicol+penicilină[33].

Antibioticele bactericide sînt preferabile, oricînd este posibil.

Durata tratamentului variază după tipul etiologic de meningită, forma clinică și răspunsul la tratament, exprimat îndeosebi prin evoluția L.C.R. Pentru meningita meningococică, durata este uzual de *10 zile*, iar pentru meningita cu H. influenzae, meningita pneumococică și cea stafilococică este de peste *14 zile*. Desigur, în fiecare caz, se va avea în vedere evoluția modificărilor din L.C.R., dispariția germenilor, scăderea citologiei pînă la normalizare. Dacă în meningita meningococică, tratamentul poate fi oprit, atunci, cînd numărul de elemente în L.C.R. a scăzut sub 100/mm^3, în celelalte meningite trebuie mai multă prudență, urmărindu-se sterilizarea focarului care a determinat meningita. Persistența febrei poate avea cauze o sensibilizare la antibiotice sau existența unei complicații (empiem subdural, abces cerebral, cloazonare).

SCHEME TERAPEUTICE PRACTICE

Meningite purulente cu germeni neidentificați (tratament „empiric")

La copii:

— *La nou-născuți* și *pînă la vîrsta de 2 luni*, se începe cu o asociere de 2 antibiotice. Ținînd seama de frecvența bacililor gramnegativi la această vîrstă, se recomandă una din următoarele *asocieri:*

a) *Gentamicină+ampicilină.* Doza de gentamicină este de 5 mg/kilocorp/zi, pe cale parenterală, și de 1 mg pe cale intrarahidiană, la sugarul pînă la 1 lună, și de 2 mg intrarahidian, peste 1 lună. Doza de ampicilină este de 300—400 mg/kilocorp/zi. În locul gentamicinei, se poate folosi alt aminoglicozid, ca: *tobramicina, sisomicina, amikacina,* în aceleași doze. În locul ampicilinei, se poate folosi *amoxicilina* (300 mg/kilocorp/zi).

b) Alte soluții: *gentamicină+cloramfenicol; ampicilină+moxalactam* (denumit și *latamoxef*); *cefoperazonă* sau altă cefalosporină din generația a III-a.

În secția de copii din Clinica de boli infecțioase Colentina (București), se mai folosește tripla asociere: *gentamicină+ampicilină+cotrimoxazol.* Doza pentru cotrimoxazol este de 5—7 mg trimetoprim/kilocorp/zi[36].

— *La copiii de 2 luni—6 ani,* asocierea de elecție este *ampicilină+cloramfenicol* (ținînd seama de frecvența H. influenzae, meningococ, coci piogeni). Doze: ampicilina 200 mg/kilocorp/zi; cloramfenicol 100 mg/kilocorp/zi.

Alte soluții: *ampicilină+rifampicină* (10 mg/kilocorp/zi) sau o *cefalosporină* de generația a III-a, ca: *moxalactam* (latamoxef), *cefoperazonă, cefotaximă.*

— *La copiii peste 6 ani,* se folosește asocierea *penicilina G+cloramfenicol,* sau *ampicilină+cloram-*

fenicol. Se mai poate utiliza o *cefalosporină* din generația a III-a, ca: *cefotaxima, moxalactam* (latamoxef).

La adulți. Se folosește asocierea *penicilină G* (10—20 milioane U./24 ore)+*cotrimoxazol;* sau *penicilină G* +*ampicilină*+*gentamicină* (4—6 mg/kilocorp/zi). Se mai poate folosi *cefotaxima* (2 g×4/zi)[9].

În meningite apărute *după traumatisme craniene* sau *intervenții neurochirurgicale*[37], se utilizează una din asocierile: *oxacilină*+*gentamicină* (local)+*rifampicină; cefoperazonă*+*oxacilină*+*gentamicină* (sau alt aminoglicozid: amikacină sau tobramicină). Sau se utilizează numai *cloramfenicol*.

În meningite bacteriene la *imunodeprimați*[21], se recomandă *cefalosporină* de generația a III-a+un *aminoglicozid*+*ampicilină*.

Meningite purulente cu germeni identificați

Meningita meningococică *(vezi și cap. 64). Penicilina G* singură este suficientă pentru vindecarea acestei meningite. Asocierea de sulfamidă a fost abandonată de aproape toți autorii (există și meningococi rezistenți la sulfamide).

Doza de penicilină G pe 24 de ore la adult este, în medie, de 8—12 milioane U. (unii recomandă doze mai mici). La copil, doza este de 200 000 U./kilocorp/zi. *Durata* tratamentului este de 7—10 zile. Recent, unii autori au folosit *penicilina G* sau *ceftriaxona* pentru o durată de numai 4 zile[53]. Administrarea se face, în primele zile, în parte, pe cale intravenoasă (în perfuzii).

Ampicilina, în doză de 10—12 g/zi, la adult, sau de 200 mg/kilocorp/zi, la copil, dă rezultate similare, dar cu un cost mai ridicat și cu riscul apariției de erupții alergice, în 15% din cazuri.

La cei sensibilizați la peniciline, se recurge la *cloramfenicol* (50 mg/kilocorp/zi) sau la *cotrimoxazol*.

Meningita pneumococică. *Penicilina G*, în *doze mari*, de pînă la 24 000 000 U./24 de ore, la adult, sau de 200 000 U./24 de ore, la copil, constituie soluția cea mai bună, în doze divizate la 2 ore, pe cale *intravenoasă* (se evită astfel și neajunsurile căii intramusculare cu miozită chimică).

În caz de alergie la penicilină, se administrează *cloramfenicol*, 4—6 g intravenos zilnic (la adult) sau o *cefalosporină* din generația a III-a.

Există (foarte rar) la adulți *pneumococi relativ rezistenți sau net rezistenți la penicilină*[31, 39, 40]. În acest caz, se administrează *cloramfenicol*, sau *cefotaximă*, sau *rifampicină*, sau *cotrimoxazol*.

Întrucît, îndeosebi la copii, s-au semnalat mult mai frecvent decît la adulți *pneumococi rezistenți la penicilină*[39, 40] este recomandabilă la copil, asocierea *penicilină G*+*rifampicină* (sau cloramfenicol).

Meningita cu H. influenzae. *Ampicilina* este antibioticul de elecție. Doza este de 200—400 mg/kilocorp/zi. Se administrează la început pe cale *intravenoasă* (obligatoriu în primele zile), în doze divizate la 4—6 ore; după 5 zile, se trece la calea intramusculară (calea orală nu se recomandă în tratamentul meningitelor).

Apariția de *tulpini de H. influenzae rezistente la ampicilină*[17], impune folosirea concomitentă de *cloramfenicol*. Se începe cu *cloramfenicol hemisuccinat* pe cale *intravenoasă* (1 g la 6 ore, la adult) și, numai după o ameliorare evidentă, se trece la calea orală. La copil, doza de *cloramfenicol* este de 50—100 mg/kilocorp/zi.

Meningita stafilococică. Se recurge la una din următoarele asocieri: *oxacilină*+*rifampicină; gentamicină*+*rifampicină*+*cotrimoxazol*. Ulterior,

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul se poate modifica, în funcție de antibiogramă.

Meningita streptococică. În meningita cu *streptococ betahemolitic grup A*, se aplică același tratament ca și în meningita pneumococică. În meningitele cu *alți streptococi*, tratamentul se aplică în funcție de antibiogramă.

Meningita cu Esch. coli. Asocierea *ampicilină+carbenicilină* este eficace; de asemenea, asocierea *cotrimoxazol+ampicilină*. Antibiotic de rezervă: *colistina*.

Meningita cu Ps. aeruginosa *(piocianic)*[4]. Asocierea *carbenicilină+un aminoglicozid*, ca: *gentamicină* sau *tobramicină* sau *sisomicină* sau *netilmicina* dă rezultate foarte bune. Pe lîngă doza de 5—6 mg/kilocorp/zi, administrată intramuscular, se introduce aminoglicozidul și *intrarahidian* (6—8 mg/zi) (vezi tabelul LIII).

Alte antibiotice: *polimixina B* sau *colistina* (pe cale intramusculară).

Asocierea *ciprofloxacină* (200 mg intravenos×2)+*tobramicină* s-a dovedit eficace. Dintre noile cefalosporine, *ceftazidima, cefoperazona* sînt deosebit de active.

Meningite cu enterobacterii *(Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella)*. Asocierea indicată este *ampicilină+gentamicină+cotrimoxazol*. Tratamentul se modifică apoi eventual, pe baza antibiogramei, folosind: *amikacină, tobramicină* etc.

Meningita cu Listeria. Se tratează cu *ampicilină* (200—400 mg/kilocorp/24 ore) sau cu *cloramfenicol*.

Meningite cu bacterii anaerobe (*Bacteroides* etc.). Se recurge la *clindamicină*, la *metronidazol* sau la alte antibiotice în funcție de antibiogramă, ca: *cloramfenicol, rifampicină, ampicilină*.

Abcesul cerebral se tratează cu asocierea penicilină G+metronidazol+cloramfenicol.

ALTE MĂSURI TERAPEUTICE

Tratamentul focarului infecțios, care a dus la însămînțarea meningelor, este esențial pentru vindecarea radicală a meningitei și prevenirea recăderilor.

Tratamentul antiinflamator. Reducerea procesului inflamator (edem și exsudat) apare deosebit de rațională în tratamentul meningitelor purulente.

În acest scop, s-au încercat hormonii *corticoizi*[30, 38, 47] ca: *hemisuccinat de hidrocortizon* sau *dexametazon*. Indicațiile corticoizilor sînt controversate, unii autori contestîndu-le utilitatea, în timp ce alții le recomandă în orice meningită purulentă. Unele rezultate s-au obținut în meningita pneumococică, așa cum rezultă din serii comparative[30, 47]. Este recomandabil însă ca hormonii corticoizi să nu fie folosiți, înainte de a se cunoaște agentul cauzal al meningitei și sensibilitatea la antibiotice a acestuia. O altă indicație justificată a corticosteroizilor este de a combate starea de șoc în meningitele severe, precum și edemul cerebral[21].

Folosirea unor *enzime* (dezoxiribonucleaza) pentru disoluția exsudatului purulent, a fost încercată de unii autori, fără rezultate convingătoare.

Combaterea edemului cerebral se face, cel mai bine, cu *corticoizi* pe cale *intravenoasă* (hidrocortizon hemisuccinat sau, mai bine, cu dexametazon intravenos sau methil-prednisolon)[21]. Se mai poate folosi soluție de *manitol*, pe cale intravenoasă, sau glicerol pe cale orală.

Măsuri de reechilibrare hidroelectrolitică în tratamentul insuficienței circulatorii se aplică după caz.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul sedativ, la bolnavii agitaţi sau cu convulsii, se face cu: diazepam, barbiturice, pentazocină (Fortral), fenotiazine.

Tratamentul complicaţiilor mecanice (hidrocefalie, colecţii subdurale, abces cerebral) necesită colaborarea cu neurochirurgul, pentru efectuarea de puncţii evacuatoare sau craniotomie.

PROFILAXIE

Profilaxia meningitei meningococice este redată în cap. 64.

Pentru prevenirea celorlalte meningite, măsurile sînt mai puţin concretizate, iar profilaxia cu antibiotice nu este indicată decît în anumite situaţii. Astfel, în fracturile craniene deschise, se administrează antibiotice pentru prevenirea unei meningite purulente. O altă măsură preventivă importantă constă din tratamentul corect şi din timp al focarelor purulente din apropierea meningelor (otomastoidită, sinuzită, osteomielită vertebrală etc.), precum şi al bacteriemiilor. Pentru prevenirea meningitelor purulente iatrogene şi a focarelor epidemice de spital (mai ales în secţiile de nou-născuţi şi de pediatrie), sa va întări tehnica aseptică, în cazul manoperelor medicale (puncţii lombare, operaţii, pansamente).

Profilaxia specifică. În afară de *vaccinul meningococic*, utilizat în situaţii epidemiologice de mare necesitate, s-au mai realizat: un *vaccin anti-H. influenzae*, cu rezultate discutabile (vezi cap. 35), şi un *vaccin pneumococic* (constituit din 23 tulpini antigenice), cu indicaţii la persoanele cu risc şi pentru prevenirea recidivelor de meningită pneumococică.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLIBONE, E. şi colab. — H. influenzae meningitis. Dificulties în Diagnosis, *Lancet*, 1951, *I*, 610.
2. APPELBAUM, E. — Meningitis folowing Trauma to the Head and Face, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, *173*, 188.
3. ARMENGAUD, M. şi colab. — Des concentration des antibiotiques dans le L.C.R. au cours des méningites bact., *Méd. et Hyg., (Genève)*, 1973, 394.
4. BOTGROS, V., DOBRESCU, GH. — Meningită cu piocianic vindecată cu tratament local, *Viaţa med.*, 1964, *3*, 197.
5. BERNEY, J. — Brèches ostéo-durales et meningites a répetition, *Méd. et Hyg (Genève)*, 1977, *35*, 3, 376.
6. CĂRUNTU, F. şi colab. — Tratamentul antimicrobian discontinuu în meningitele purulente la adult, *Viaţa med.*, 1982, *29*, 161.
7. CABRERA, H., DEVIS, H. — Epidemic Meningitis of the Newborn caused by Flavobacteria, *Amer. J. dis., Child.*, 1961, *101*, 289.
8. CLIFFORD, H., SREWART, G. — Intraventricular Administration of Polymyxin B in Meningitis due to Ps. pyocyanea, *Lancet*, 1961, *II*, 177.
9. CHERUBIN, CH., R. ENG. — Cefotaxime in the Treatment of Bacterial Meningitis, *Amer. J. Med.*, 1986, *80*, 398.
10. DODGE, PH. şi colab. — Prospective Evaluation of Hearing Impairment as a Sequela of Acute Bacterial Meningitis, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 869.
11. EIBL, M. şi colab. — Bacterielle Meningitis und Defekte der humoralen Immunität, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, *52*, 2, 635.
12. FRANCHE, MARIA şi colab. — Consideraţii clinice privind 33 cazuri de meningite bacteriene cu germeni potenţial patogeni, *Microbiologia (Buc.)*, 1974, *I*, 57.
13. FRANCE, C. P. şi colab. — An Epidemic of Septicemia with Meningitis in Premature Infants, *J. Pediat.*, 1962, *61*, 24.
14. GRABER, CH. şi colab. — Seldom-Encountered Agents of Bacterial Meningitis, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *192*, 956.
15. HAWORTH, C. J. — The Diagnosis of Acute Meningitis in Infaney, *Lancet*, 1953, *I*, 911.
16. KAYSER A, Z. Mc GEE — Amynoglicoside Therapy of gramnegative Bacillary Meningitis, *New. Engl. J. Med.*, 1975, *293*, 1 215.
17. KATZ, E. L. — Ampicillin-resistant H. influenzae, *J. Amer. med. Ass.*, 1974, *229*, 322.

Scanned with OKEN Scanner

25

MENINGITE VIRALE

Meningitele virale sînt inflamații acute ale meningelui, provocate de variate virusuri și caracterizate printr-un debut brusc, cu tablou clinic de meningită seroasă acută (L.C.R. clar sau ușor opalescent, pleiocitoza variabilă, alcătuită predominant din limfocite și mononucleare) și cu o evoluție, de obicei, favorabilă.

Meningitele virale corespund în mare parte, unor denumiri mai vechi (meningită seroasă acută, meningită limfocitară benignă, meningită acută aseptică), încă folosite de clinicieni atunci cînd agentul cauzal nu este cunoscut, dar se presupune că este un virus.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Virusurile implicate în etiologia acestor meningite sînt redate în tabelul L.

Frecvența cu care intervin virusurile respective variază după regiuni geografice, sezon și receptivitatea populațiilor respective[6]. În zonele temperate, cum este și țara noastră, majoritatea meningitelor virale sînt provocate de tipuri variate de *enterovirusuri* și de *virusul urlian* și, mai rar, de *virusul coriomeningitic, virusul herpetic,* în timp ce *arbovirusurile* apar în anumite regiuni.

În prezent, prin *examene virusologice* pot fi elucidate etiologic între 50 și 80% din meningitele seroase[13, 15].

În Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina din București, s-au izolat din L.C.R. în meningite seroase, *enterovirusuri,* în proporție de 79,5% (în 1961), 30,7% (în 1962) și 24,3% (în 1963). Cel mai frecvent s-au izolat *virusuri ECHO* (tipurile 7, 11, 14, 19), apoi *Coxsackie* (A5 și A10) și foarte rar tipul 3 de *virus polio*[6]. Între 1969 și 1974, s-au izolat *enterovirusuri,* în 37,7% din meningitele seroase, în majoritate virusuri *Coxsackie,* mai rar *ECHO* și nici un *virus polio*[23].

Incidența izolării tipurilor de *enterovirusuri* variază după ani, epidemii și sezon, predominînd vara și toamna.

Virusul urlian se întîlnește în orice sezon, dar mai ales iarna și primăvara, fiind un agent obișnuit în cadrul meningitelor virale. Meningita urliană poate fi primară, fără să mai fie însoțită de alte manifestări ale infecției urliene (vezi și cap. 59).

Scanned with OKEN Scanner

Virusul coriomeningitic (virusul Armstrong) intervine în proporții variabile (sub 10%) în etiologia meningitelor virale, în funcție de răspîndirea acestui virus printre șoarecii de casă. Este probabil că, în regiunile rurale, acest virus este foarte răspîndit (de la 1 272 de șoareci cercetați, s-au izolat 48 de tulpini de virus coriomeningitic; de la 39% din șoarecii de casă s-a izolat acest virus)[3].

Răspîndirea *arbovirusurilor* ține de focarele naturale de infecție formate din rozătoare, de alte animale și de păsări (vezi și pag. 431—433).

Din 713 cazuri de meningite „aseptice" în S.U.A., s-au izolat: enterovirusuri (38,8%), virusul urlian (15,7%), virusul coriomeningitic (8,8%), virusul herpetic (1,4%), arbovirusuri (0,7%)[15].

Meningitele virale afectează în majoritate copiii, dar în unele epidemii peste 50% din cazuri au apărut la persoane care au depășit vîrsta de 15 ani. Totuși, apariția de meningite virale la vîrstnici nu este exclusă, așa cum am observat noi.

Cazurile apar sporadic, dar adeseori în epidemii cu caracter de sezon, în funcție de răspîndirea virusurilor respective (cuprinzînd sute de cazuri, cum a fost epidemia din 1973 din Moldova), cu peste 800 cazuri de meningite virale cu virus ECHO-4, sau cea din 1975, tot în Moldova, cu virus Coxsackie (Alla Vâță și colab.).

Curba sezonieră a meningitelor virale prezintă un maximum de varătoamnă, determinat de predominanța în această perioadă a infecțiilor cu enterovirusuri și arbovirusuri.

PATOGENIE

Virusurile citate ajung la sistemul nervos central și la meninge *pe cale sanguină (viremie).*

Poarta de intrare este variată: intestinală și faringiană (enterovirusuri), nazofaringiană (virusul urlian, virusul Armstrong și alte virusuri), inoculare prin înțepături de artropode infectate (arbovirusuri).

Multiplicarea virusului se realizează în celulele de la poarta de intrare (tractul digestiv sau respirator, sau la locul de inoculare: subcutan, endoteliu, vasculare). Urmează *viremia primară,* cu variate localizări organice. În *viremia secundară,* pornind de la organele afectate, virusul pătrunde în nevrax, depășind bariera hematoencefalitică (permeabilă pentru virusuri). Pasajul se face preferențial prin plexurile choroide sau prin traversarea endoteliului vascular.

Deseori, se realizează și un grad de *encefalită subiacentă,* ceea ce explică atît unele aspecte ale tabloului clinic, cît și unele consecințe îndepărtate neuropsihice[12, 22].

Studii de *imunoelectroforeză*[17] *a L.C.R.,* în meningitele virale, sugerează că, în timpul infecției virale, se formează în L.C.R. imunoglobuline sintetizate de celulele imunocompetente, situate în spațiile perivasculare (o producție locală și nu o trecere din sînge prin bariera hematoencefalitică). *Prezența de IgM și IgG în L.C.R. înseamnă infecția meningelor sau a sistemului nervos central,* și o creștere de 4 ori a acestora constituie un ajutor important în diagnostic. Se acordă o mare importanță persistenței de IgG specifice pentru rujeolă sau pentru oreion în scleroza în plăci, sugerînd o infecție persistentă cu aceste virusuri[27].

TABLOU CLINIC ȘI EXPLORĂRI PARACLINICE

Debutul este de obicei brusc, cu cefalee, febră, vărsături, constipație și semne de iritație meningiană: redoare de ceafă (moderat exprimată), semnul Kernig și Brudzinski, fotofobie, amețeli, mialgii, hiperestezie ge-

Scanned with OKEN Scanner

neralizată. Reflexele osteotendinoase sînt normale sau exagerate.

În meningitele virale, *semnele de iritație meningiană* (redoare de ceafă, Kernig) sînt deseori discrete, chiar absente, și numai *cefaleea* și *vărsăturile* sugerează atingerea meningiană, în vederea punctiei lombare, care elucidează diagnosticul. Pot să apară slăbiciuni (pareze) musculare. *Febra* este ridicată (39—40°), uneori difazică (enteroviroze și infecții cu arbovirusuri) și durează cîteva zile, cel mult 7—10 zile.

Uneori (mai ales în meningitele virale cu virusuri ECHO și Coxsackie), apar *erupții* de scurtă durată (3—4 zile), discrete, nepruriginoase, cu elemente macopapuloase de culoare roșie-pală și roză (petesiale sau vezicule). În unele cazuri, apare și o *faringită* (enantem), constînd dintr-un eritem, punctat uneori cu vezicule sau cu pete hemoragice.

Examene de laborator. L.C.R. este clar, conținînd de la zeci pînă la cîteva sute de elemente/mm^3, sau opalescent cu 1 000—2 000 de elemente/mm^3. La început, o parte sînt polimorfonucleare, dar foarte repede tabloul se modifică devenind 100% limfocite, mononucleare atipice și plasmocitoide cu aspect „polimorf"[26]. O pleiocitoză mare, cu predominanța tranzitorie a polinuclearelor (la început) și aspectul tulbure al L.C.R. constituie un aspect, denumit altădată *meningită puriformă aseptică* (fără germeni vizibili), care provoacă dificultăți de diagnostic cu meningitele bacteriene (de repetat puncția). Pleiocitoza poate dura 7—10—30 zile (și chiar mai mult în coriomeningita limfocitară).

Unele meningite cu enterovirusuri se pot însoți de o reacție inflamatorie minimă celulară în L.C.R. (sub 20 leucocite/mm^3), cu tablouri clinice discrete și în care s-au izolat enterovirusuri din L.C.R.

Glicorahia este normală, uneori ușor scăzută, alteori crescută, spre deosebire de meningita tuberculoasă, unde este constant și net scăzută. *Proteinorahia* este ușor crescută în majoritatea cazurilor; în 9% din cazuri poate depăși însă 100 mg%[14], și chiar mai des (42%) în meningitele enterovirale studiate de noi[24].

Electroencefalograma (EEG), practicată curent în stadiul acut al meningitei, arată (în peste 50% din cazuri) modificări semnificative pentru inflamație, tulburări metabolice și de focar, similare cu cele din epilepsie[12, 20, 21, 25], care uneori pot persista ca sechele[12, 22]. Aceste modificări, care evidențiază existența unei componente encefalitice (subiacente meningitei), apar foarte precoce, în primele zile de boală. Modificările EEG sînt mai frecvente la copil. S-a remarcat un tip particular al EEG în meningita urliană[4].

FORME CLINICE DUPĂ ETIOLOGIE

Coriomeningita limfocitară. Este determinată de *virusul Armstrong*, care provoacă o inflamație acută a meningelor și a plexurilor coroide. Tabloul clinic începe, de obicei, cu o fază infecțioasă gripală, cu: *febră, cefalee, mialgii, coriză, faringită*. După această fază, urmează o recrudescență a febrei și apare meningita (vezi și cap. 65).

Meningita urliană. Aceasta evoluează ca o *meningită primară*, cu *febră, cefalee* puternică, *somnolență, fotofobie, vărsături* și *modificări în L.C.R.*, comune unei meningite virale (vezi și cap. 59).

Meningita poliomielitică. Altădată frecventă în cursul epidemiilor, meningita cu virusuri polio a devenit astăzi o raritate (vezi și cap. 58).

Meningita cu virusuri. Coxsackie. *Tipurile A* (1, 2, 4 — 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24) și *tipurile B* (1—6) de *vi-*

Scanned with OKEN Scanner

rusuri Coxsackie determină o proporție importantă a meningitelor virale. Ceva mai frecvent decît în alte meningite virale, se adaugă aici *mialgii* puternice, caracteristice infecției cu virusuri Coxsackie (meningită mialgică) și, uneori, *pleurodinii* intense. Uneori, se poate însoți și de o afectare a substanței nervoase subiacente sub formă de *paralizii*[10] *(mielită)* sau de *meningoencefalită*.

Meningita cu virusuri ECHO. Tipurile 1—4, 11—24, 25, 30, 31 de *virusuri ECHO* determină meningite virale, însoțite frecvent de *erupții* rubeoliforme și rujeoliforme. Pleiocitoza rahidiană poate fi destul de intensă, chiar pînă la 3 000 elemente/mm^3, cu un L.C.R. opalescent intens. Sînt foarte frecvente și răspîndite pe întregul glob[9, 20].

Meningita cu virus herpetic. Constituie 1—2% din meningitele virale. Apare mai ales ca *meningoencefalită,* avînd la copil o evoluție severă, *frecvent letală.*

COMPLICAȚII ȘI SECHELE

Unele tulburări în perioada acută, sub formă de cefalee și instabilitate emoțională, persistă și în convalescență.

Vindecarea meningitelor virale se produce rapid și complet. Totuși, s-au semnalat și unele *consecințe îndepărtate,* sub formă de *cefalee persistentă,* manifestări de *hipertensiune intracraniană, tulburări psihice* persistente. Ele sînt corelate cu gravitatea meningitei și cu componența encefalitică asociată la meningita virală. Astfel, un studiu asupra urmărilor în meningita seroasă acută a constatat[22]:

— la externare, 20,9% din bolnavi mai prezentau tulburări nervoase, iar 84,8% modificări ale L.C.R.;

— după cîteva luni pînă la 10 ani de la externare, 6,8% din bolnavi mai prezentau *sechele neuropsihice* grave (arahnoidite, blocaj interventricular, crize comițiale, tulburări de comportament);

— la 17,7% din bolnavi, au rămas modificări nete nespecifice pe EEG, de tip comițial sau iritativ;

— ancheta socială a arătat, de asemenea, o dificultate mare la încadrarea în muncă a unora din foștii bolnavi.

Aceste urmări îndepărtate impun o revizuire a prognosticului îndepărtat al unor meningite seroase acute[12, 22].

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de meningită virală acută se poate realiza cu *mijloace clinice* și *de laborator* uzuale. Precizarea etiologiei virale necesită efectuarea unor *metode virusologice de diagnostic.* Unele date *epidemiologice* pot aduce argumente importante pentru etiologia virală (apariția meningitei seroase acute într-o colectivitate, în care sînt cazuri de oreion, sau într-o familie sau colectivitate unde au apărut cazuri de poliomielită, infecții cu virusuri ECHO sau Coxsackie). Pentru precizarea sigură a diagnosticului sînt necesare recoltări (L.C.R., spălătură nazofaringiană și materii fecale) pentru izolarea virusului.

Izolarea virusului din L.C.R. are o valoare de certitudine, chiar dacă meningita este discretă (s-au izolat virusuri din L.C.R., chiar cînd reacția citologică era minimă, de cîteva celule, sau absentă)[24]. Izolarea virusului din nazofaringe sau din fecale poate să exprime numai o stare de purtător. Efectuarea de *teste serologice,* în faza acută și în convalescență, sînt necesare pentru susținerea diagnosticului (creșterea de 4 ori a titrului).

Printr-o bună cooperare cu laboratorul de virusologie, se poate preciza etiologia virală în 80% din meningitele seroase acute.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alți factori etiologici, care pot determina un tablou de meningită seroasă acută. Trebuie excluse o serie de *meningite bacteriene* (leptospiroza, listerioza, luesul secundar, bruceloza etc.) sau *fungice* (criptococcoza), precum și *meningite iritative* (agenți biologici, chimici, fizici) (tabelul L) sau *alergice* la medicamente[5], precum și *meningita cu eozinofile* (25—75% din citologie), prin infestarea cu un nematod *Angiostrongylus*[1] (vezi pag. 401, cap. 23).

Trebuie, de asemenea, să se excludă posibilitatea unei *meningite bacteriene modificată de antibiotice*, a unui *abces cerebral* sau a unei *tumori cerebrale*, cu invazie meningiană. Rareori, apar afectări meningiene în leucemii[18] sau în reticuloze maligne, cu aspect de meningită.

Un test prețios în diferențierea meningitelor virale de cele bacteriene este dozarea în ser a *proteinei C reactive*[7, 10, 16, 18]. Astfel, în meningitele virale valorile sînt sub 15 mg/l pe cînd în cele bacteriene valorile sînt mult crescute (52—416 mg/l). Testul a fost verificat în Clinica bolilor infecțioase Colentina în 73 cazuri de meningită (37 virale și 36 bacteriene) cifra de proteina C reactivă fiind, în medie, 7 mg/l în cele virale și 224 mg/l în cele bacteriene[16]. Cercetate în 4 cazuri de meningită tuberculoasă, valorile au fost de 256—288 mg/l, ceea ce constituie un nou criteriu de diagnostic diferențial între aceste meningite[16] (vezi și pag. 414, cap. 24).

Este foarte importantă diferențierea dintre meningita virală și *meningita tuberculoasă* (tabelul LIV).

PROGNOSTIC

Prognosticul meningitelor virale este, în general, *favorabil*, o recuperare completă obținîndu-se în imensa majoritate a cazurilor. Prognosticul îndepărtat este, totuși, rezervat pentru unii bolnavi cu meningite virale severe, însoțite probabil și de o componentă encefalitică, avînd în vedere unele tulburări reziduale neuropsihice (cefalee, labilitate psihică), dovedite clinic și electroencefalografic, precum și posibilitatea (rară) de blocaj al orificiilor de comunicare între spațiile subarahnoidiene și ventriculare (vezi și pag. 412).

TRATAMENT

Tratamentul este *simptomatic:* repaus la pat, liniște, puncții lombare (la nevoie, în caz de hipertensiune intracraniană). Se folosesc antialgice și antiinflamatorii *(Acid acetilsalicilic,* Aspirin, *Fenilbutazonă).* În cazuri severe cu vărsături și deshidratare, se impune corectarea hidroelectrolitică pe cale parenterală. În unele cazuri, este indicat să se adauge *corticoizi* în perfuzii intravenoase *(Hidrocortizon hemisuccinat).*

În unele cazuri severe, cu pleiocitoză pronunțată și persistentă sau în care se suspectează o componentă encefalitică subiacentă se aplică *corticoterapie* pe cale orală *(Prednison, Supercortisol, Superprednol),* timp de 7—15 zile, de preferință după trecerea primelor 7 zile de boală. Cazurile cu proteinorahie peste 100 mg% constituie o indicație pentru corticoterapie.

Avînd în vedere regresia uneori lentă a modificărilor meningiene și neuropsihice, ca și posibilitatea unor sechele este recomandabil ca acești bolnavi să primească un concediu mai lung, să fie dispensarizați și controlați aproximativ 1 an (examene clinice și EEG).

PROFILAXIE

Profilaxia meningitelor virale vizează măsuri împotriva răspîndirii virusurilor respective și protecția masei receptive.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LIV

Diagnosticul diferențial între meningita virală și meningita tuberculoasă

Meningita virală	*Meningita tuberculoasă*
Debut acut în plină sănătate, precedat uneori de prima fază „gripală" a bolii (boala „minoră")	Debut gradat, insidios, mai rar atipic (cu semne neurologice de focar)
Starea generală anterioară nealterată (floridă)	Simptomatologie anterioară de impregnare tuberculoasă (oboseală, inapetență, slăbire)
Fără antecedente tuberculoase	Antecedente tuberculoase personale (pleurezie etc.) sau în familie
Fără leziuni tuberculoase (clinic și radiologic)	Poate prezenta concomitent leziuni tuberculoase (granulie, tuberculoză pulmonară, osoasă etc.)
Facies și habitus de infecție acută	Facies de suferință profundă, cu iritabilitate, somnolență
Evoluție acută, scurtă, cu tendință spre regresie rapidă	Evoluție progresivă spre agravare
Fund de ochi normal	Fund de ochi: uneori tuberculi coroidieni
L.C.R. ușor opalescent Nu face văl (cel mult depozit de fibrină)	L.C.R. clan sau ușor xantocrom Face văl fibrinos, în care, uneori, se pot evidenția bacili Koch (col. Ziehl-Neelsen)
Pleiocitoză variabilă: zeci sau sute — 2 000, uneori pînă la 3 000 elemente/mm^3	Pleiocitoză moderată: 100—400 elemente/mm^3
Mononucleare 95—100% (limfocitoide, monocitoide, plasmocitoide; aspect polimorf)	Predomină limfocitele adulte, mici (aspect monomorf) și prezența de polinucleare (10—30%, uneori și 50%)
Colorație acridin-oranj: mononucleare bogate în ARN^2	Limfocite sărace în ARN^2
Clororahia normală sau ușor scăzută	Clororahia mult scăzută: 500—600 mg%
Albuminorahia normală sau moderat crescută	Albuminorahia mult crescută
Glicorahia normală sau ușor crescută	Glicorahia scăzută (scade progresiv)
Fără acidoză metabolică	Acidoză metabolică prin creșterea acidului lactic și a acidului piruvic în L.C.R.
Culturi din L.C.R., nazofaringe și fecale pun în evidență virusuri	Culturi pe medii Löwenstein pun în evidență bacilul Koch
Reacții serologice (repetate) pozitive pentru o infecție virală	Inoculări pozitive la cobai (după 14 zile, primele simptome; exitus după 4—6 săptămîni)
Proteina C-reactivă în ser: sub 15 mg/l	Proteina C-reactivă în ser: 56—416 mg/l

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ARSENI, C., CHIMION, D. — Meningita cu eozinofilie de etiologie angiostrongiloidiană, *Microbiologia (Buc.)*, 1977, *2*, 115.
2. BOCÂRNEA, C., GAVRILĂ, F. — Coloraţia cu acridin-oranj în citodiagnosticul meningitelor limfocitare, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1966, *17*, 285.
3. BLUMENTHAL, W. şi colab. — Durchseuchung mit der Virus der Lymphozytären Choriomeningitis in einem Endemiegebiet *Dtsch. med. Wschr.*, 1968, *19*, 943.
4. CĂRĂUŞU, S. — Contribuţii la studiul modificărilor EEG în infecţii bacteriene şi virale meningiene, Teză de doctorat, I.M.F. — Iaşi, 1977.
5. CHIOTAN, M. — Meningita seroasă acută recidivantă prin alergie la Meprobamat, *Viaţa med.*, 1971, *9*, 415.
6. CIUGARIN, MARIA, MANIŢIU, M. — Aspecte privind izolarea virusurilor enterice în lichidul cefalorahidian (1961—1963), *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1964, *15*, 543.
7. CLARKE, D., COST. K. — Use of C-reactive Protein in Differentiating septic from aseptic Meningitis in Children, *J. Pediat.*, 1983, *102*, 718.
8. GIBBONS, R. — Chemical Meningitis following Spinal Anesthesia, *J. Amer. med. Ass.*, 1969, *210*, 900.
9. IAMPOLSAKAIA, I., E., ZALMANZON, S. F. — Meningite seroase provocate de virusuri ECHO şi Coxsackie, *Pediatrya*, 1961, *4*, 19.
10. KUSHNER, I. — C-reactive Protein in Meningitis, *Lancet*, 1948, *I*, 741.
11. KREINDLER, A. şi colab. — Sindromul neurasteniform în cursul meningitelor limfocitare benigne, *Neurologia (Buc.)*, 1957, *5*, 443.
12. LEPOW, M. şi colab. — A clinical, epidemiological and laboratory Investigation of Aseptic Meningitis during the four year Period (1955—1958), New. Engl. J. Med., 1962, 266, 1 188.
13. LENNETTE, E. şi colab. — Viral Central Nervous System Diseases, *J. Amer. med. Ass.*, 1962, *179*.
14. MANDAL, B. — Cerebrospinal Fluid in Virus Meningitis, *Brit. med. J.*, 1973, *2*, 424.
15. MEYER, H. şi colab. — Centrul Nervous System Syndrom of Viral Etiology Study of 713 cases, *Amer. J. Med.*, 1950, *29*, 334.
16. NISTOR, MARIA — Proteina C reactivă în diagnosticul meningitelor, Lucrare de diplomă, I.M.F.—Bucureşti, 1985.
17. ONESCIUC, C. — Cercetări electroforetice şi imunoelectroforetice în unele meningite şi encefalite, Teză de doctorat, I.M.F.—Cluj, 1976.
18. PELTOLA, H. O., VALMARI, P. — C-reactiv Protein in Meningitis, *Lancet*, 1982, *I*, 980; şi 1984, *I*, 942.
19. SKEEL, R. şi colab. — Meningeal Leukemia, *J. Amer. med. Ass.*, 1968, *205*, 155.
20. SPUDIS, V., CRAMBLETT, G. — ECHO-4, Meningoencephalitis, *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, *12*, 404.
21. SCHMIDT, G., HOFMANN, H. — Klinische and nach Mumpsmeningoencephalitis, *Mschr. Kinderheilk.*, 1966, *114*, 425.
22. VOICULESCU, M. şi colab. — Sechele neuropsihice după meningite seroase acute. Studiu clinic şi electroencefalografic, *Viaţa med.*, 1970, 5, 201.
23. VOICULESCU, M., BRĂILOIU, MARIA — Meningite cu enterovirusuri, *Microbiologia (Buc.)*, 1977, *3*, 149.
24. VOICULESCU, M., PEREDERI, S., DOBONICI, M. — Izolări de enterovirusuri din L.C.R. cu modificări inflamatorii minime, *Viaţa med.*, 1980, *27*, 157.
25. VÂŢĂ ALLA şi colab. — Modificări electroencefalografice în meningitele cu lichid cefalorahidian clar, *Neurologia (Buc.)*, 1969, *3*, 237.
26. ZAMFIRESCU, I. şi colab. — Criterii de diagnostic în meningitele virotice, *Med. internă (Buc.)*, 1962, *12*, 1 493.
27. * * * — Cell Mediated Immunity in the C.N.S., *Lancet*, 1973, *II*, 542.

Scanned with OKEN Scanner

26

ENCEFALITE*

(infecţioase şi postinfecţioase)

Encefalitele, boli caracterizate prin inflamaţia creierului, în întregime sau parţială, sînt provocate de variaţi agenţi infecţioşi (virusuri, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare, metazoare) şi de toxinele lor; clinic, se manifestă printr-o simptomatologie neuropsihică, în funcţie de leziunile produse. Uneori, acelaşi agent infecţios afectează şi meningele, rezultînd o meningoencefalită sau/şi măduva spinării, rezultînd o encefalomielită (nevraxită).

Encefalita primitivă apare ca o manifestare esenţială şi izolată a infecţiei respective.

Encefalita secundară apare în cadrul unei boli infecţioase generale.

Encefalitele infecţioase pot fi produse de variaţi agenţi infecţioşi.

Encefalitele postinfecţioase apar în convalescenţa unor boli infecţioase (rujeolă, varicelă, vaccină) şi au la bază un mecanism alergic de producere, iar histologic un proces de demielinizare.

Encefalitele postvaccinale au un mecanism similar de producere şi apar după imunizări diverse.

Encefalitele cu virusuri lente (slow-viruses) constituie un grup special de encefalite, cu evoluţie cronică, progresivă, provocate de agenţi virali insuficient caracterizaţi şi clasificaţi (virusuri defective, „viroizi“ sau prioni)[32, 33]. În acest grup, intră: panencefalita sclerozantă subacută, boala kuru, boala Creutzfeldt-Jacob, leucoencefalopatia multifocală progresivă şi altele (vezi pag. 443—445).

A. ENCEFALITE ACUTE PRIMITIVE VIRALE

Pentru a preciza *etiologia* unei encefalite acute primitive virale este neapărată nevoie de concursul laboratorului virusologic. Agenţii virali ai acestor encefalite sînt redaţi în tabelul LV. Dintre aceştia, vor fi pre-

* „Encefalitele“ neinfecţioase (encefalopatii, encefaloze), produse de substanţe chimice (plumb, arsenic, bismut, mercur), medicamente, toxice diverse (oxid de carbon), toxice endogene (în uremie, diabet, coma hepatică), prin factori fizici etc., nu vor fi descrise în acest capitol.

Scanned with OKEN Scanner

Lista virusurilor, agenți ai encefalitelor acute virale

Denumirea virusurilor	*Tipul clinic*	*Incidență și distribuție geografică*
1	2	3
A. Virusuri ARN		
Arbovirusuri		
46 de grupe cu peste 350 de *virusuri (50 negrupate).* Cele mai importante sînt: *Togaviridae* (cu 2 genuri):		
Alfavirusuri (fost grup A)	*Encefalite ecvine:* a) Encefalita ecvină de Vest	America de Nord și America de Sud
	b) Encefalita ecvină de Est	
	c) Encefalita ecvină de Venezuela	
Flavivirusuri (fost grup B)	Encefalita japoneză B	Asia
	Encefalita Vest-Nil	Europa, Africa
	Encefalita St. Louis	America
	Encefalita Murray-Valley (encefalita australiană)	
	Encefalita de primăvară—vară	U.R.S.S.
	Encefalita Europei Centrale	Europa Centrală
	Encefalita scoțiană (looping-ill)	Europa
	Encefalita cu căpușe din Colorado	S.U.A.
	Encefalita din pădurea Kyassanur	India
	Encefalita Powassan	
Bungaviridae (fost grup C)	Encefalita din California	S.U.A.
Enterovirusuri		
Virusul poliomielitic (3 tipuri)	Polioencefalită (variate forme)	Altădată frecventă; absentă astăzi în populația vaccinată
Virusuri Coxsackie (30 de tipuri)	Encefalită sau encefalomielită acută	Incidență variabilă, mai ales în zonele temperate
Virusuri ECHO (32 de tipuri)	Idem	Idem
Myxovirusuri		
Myxovirus influenzae (A0, A1, A2, B)	Encefalita gripală	Rară
	Sindromul Reye	
Paramyxovirusuri		
Paramyxovirus (4 tipuri)	Encefalită	Rară
Virusul rujeolic	Encefalita rujeolică	

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul LV

1	2	3
Virusul urlian	Encefalita urliană	
Rabdovirusuri		
Virusul rabic	Rabia	Variat. După zone
Arenovirusuri		
Virusul coriomeningitic	Meningoencefalită	Foarte rară
B. **Virusuri ADN**		
Herpetoviridae		
Herpes virus hominis 1	Encefalita herpetică	Rară. Extrem de gravă
Virusul citomegalic	Encefalita la nou-născut și sugar	La vîrsta mică
Virusul Epstein-Barr	În mononucleoza infecțioasă	Foarte rar
Virusul varicelozosterian	Encefalită	Rară
Poxiviridae		
Virusul vaccinal	Encefalită	În funcție de uzul de vaccin
Adenoviridae		
Adenovirusuri	Encefalită	Foarte rară

zentați în detaliu *arbovirusurile*, celelalte virusuri, agenți ai encefalitelor, fiind descrișii la capitolele bolilor respective.

ENCEFALITE ACUTE CU ARBOVIRUSURI

ETIOLOGIE

*Arbovirusurile** sînt virusuri care subsistă în natură esențial sau în mare parte din cauza transmiterii biologice de către artropode hematofage la gazde vertebrate sensibile. Ele se multiplică și provoacă o viremie la vertebrate, proliferează în țesuturile vectorului artropod și sînt transmise la un vertebrat de artropodul înțepător, după o perioadă de incubație extrinsecă (după O.M.S.)[41].

* *Arbovirusuri:* denumire acordată după primele litere ale cuvintelor „arthropod-borne" (generate de artropode).

După Ciumakov, „arbovirusurile sînt agenți virali, provocînd zoonoze, care, atunci cînd circulă în focarele naturale de infecție, sînt transmise mai mult ori mai puțin regulat de artropode, dar pot fi transmise și prin alte mecanisme în unele cazuri" (calea respiratorie și digestivă sînt posibile în aceste cazuri)[7].

Există peste *350 de arbovirusuri*, clasificate în *46 de grupe antigenice*, o parte din ele rămînînd însă neclasificate. Dintre acestea, numai circa *90* sînt *patogene pentru om*[41].

Arbovirusurile au 40—60 nm, pentru grupul A (alfa-virusuri), 40 nm, pentru grupul B (flavivirusuri), și 90 nm pentru bunyavirusuri. Au formă sferică. Posedă o membrană exterioară, un înveliș alcătuit din lipide și ARN, ca acid nucleic. Rezistă luni la —20° și ani la —70°; sînt omorîți prin căldură la 60° în 30 de minute (în lapte rezistă la pasteurizare).

Pot fi cultivate pe anumite culturi

Scanned with OKEN Scanner

de celule Vero (maimuță verde africană), pe oul embrionat și pot fi transmise la unele animale de laborator (intracerebral la șoarecii nounăscuți).

Infecția cu arbovirusuri determină apariția de anticorpi specifici (neutralizanți, fixatori de complement și inhibanți ai hemaglutinării). Este posibil să apară reacții încrucișate între diferitele tipuri de arbovirusuri[15].

EPIDEMIOLOGIE

Encefalitele cu arbovirusuri sînt *zoonoze*. Infecția omului cu arbovirusuri constituie un incident întîmplător, intercalat în ciclul natural al circulației acestor virusuri în natură, de la un vertebrat la altul, prin intermediul unui artropod.

Distribuția geografică a encefalitelor cu arbovirusuri este în funcție de prezența rezervorului de virus, constituit de variate animale și de prezența agenților vectori (căpușe, țînțari, flebetomi). Aceste encefalite sînt răspîndite pe toate continentele, întîlnindu-se după regiuni, encefalite cu variate tipuri de arbovirusuri, denumite adesea după regiunea respectivă (encefalita Europei Centrale, encefalita din pădurea Kyassanur, encefalita japoneză, siberiană, americană, ecvină de Est și Vest etc.).

Encefalitele cu arbovirusuri ocupă o proporție importantă în totalitatea encefalitelor virale.

Climatul și *sezonul* intervin în răspîndirea și incidența acestor encefalite, acționînd asupra supraviețuirii gazdelor de virus și a vectorilor.

Rezervorul de arbovirusuri este constituit de variate mamifere, sălbatice și domestice, și de numeroase specii de păsări.

Mamifere: caii (encefalite ecvine de Est și Vest și venezueleană), *porcii* (encefalita japoneză), *ovinele* (encefalita scoțiană), *ovinele* și *caprinele* (encefalita de primăvară-vară și encefalita Europei Centrale), *iepurii, șoarecii, aricii* etc. Toate acestea pot infecta agentul transmițător (căpușa, țînțar), în perioada de viremie, sau pot elimina virusurile prin lapte. Hibernarea virusurilor este asigurată de diverse animale: arici, lilieci, nimfele de căpușe (*Ixodes*)[4].

Păsări: vulturii, vrăbiile, fazanii etc.

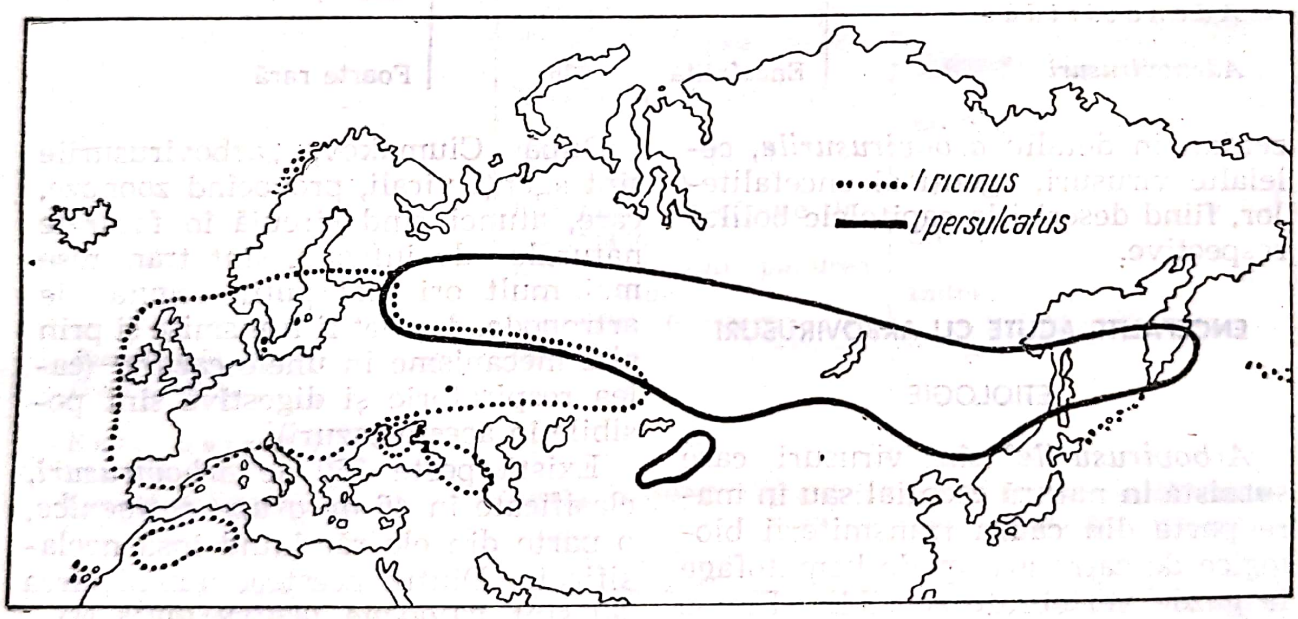


Fig. 42 — Distribuția căpușelor Ixodes ricinus și I. persulcatus în Europa și în Asia de Nord (după Smorodințev, 1958).

Un rol important în circulația în natură a arbovirusurilor îl au *păsările migratoare,* care transportă aceste virusuri, din regiunile calde, unde iernează, în acelea unde se întorc primăvara[3, 15, 18]. Astfel, s-au evidențiat reacții serologice pozitive pentru virusurile Vest-Nil, Sindbis, Middelburg la 72 specii de păsări din delta fluviului Volga[3]. În delta Dunării, s-au evidențiat anticorpi specifici pentru virusul Vest-Nil la stîrci și lișițe[13].

Modul de transmitere a arbovirusurilor se face prin *artropode hematofage* (țînțari, căpușe, flebotomi). Din 181 de vectori studiați, 131 sînt specii de țînțari *(Culex tarsalis, C. molestus, Aedes, Anopheles, Mansonia),* care transmit variate encefalite din grupurile A și B (encefalomielitele ecvine, encefalita japoneză, encefalita de St. Louis, encefalita Vest-Nil etc.). Căpușele *Ixodes ricinus* și *Ixodes persulcatus* (fig. 42) sînt vectorii pentru alte encefalite (encefalita scoțiană și encefalita Europei Centrale; encefalita rusă și de taiga). Flebotomii transmit febra pappataci, febra Changuinola și stomatita veziculară.

Transmiterea pe cale digestivă, prin laptele de capră, este admisă pentru encefalita siberiană („febra de lapte").

Transmiterea interumană, pe cale respiratorie sau conjunctivală, este teoretic posibilă, dar nu prezintă importanță practică deosebită.

Encefalite prin arbovirusuri în România. Cercetări virusologice și îndeosebit serologice[11, 12, 13, 19, 28] au arătat că pe teritoriul țării noastre circulă mai multe arbovirusuri din grupul B. În regiunile de nord-est, predomină encefalita rusă de primăvară-vară, iar în sud-vest predomină encefalita de Vest-Nil[15]. În sud-estul țării, s-au evidențiat anticorpi pentru encefalita Vest-Nil (19,3% din populație)[12, 15]. Encefalita Europei Centrale, transmisă prin *Ixodes ricinus* este, de asemenea, răspîndită în țara noastră. Encefalita de căpușe este răspîndită în diverse regiuni din țară, cu o incidență variabilă (reacțiile serologice pozitive au variat între 1,94—5,8% și 26,2%)[12, 28], îndeosebi în unele regiuni subcarpatice[1]. O mare parte a infecțiilor cu aceste arbovirusuri evoluează inaparent sau cu stări febrile, fără encefalită evidentă.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Arbovirusul este inoculat transcutanat prin înțepătura (mușcătura) *artropodului infectat.*

În perioada de *incubație,* virusul se răspîndește pe cale limfatică și sanguină în celulele S.R.E., unde se multiplică. De aici, se produce o *viremie,* care duce la dispersarea virusului în diferite organe: ficat, plămîn, miocard, sistem nervos central. Deseori, virusul nu invadează sistemul nervos central, rezultînd o *boală febrilă nespecifică* sau *infecții inaparente,* urmate de apariția de anticorpi specifici. Proporția de forme inaparente, față de cazurile de encefalită, se apreciază la 58 : 1 (pentru copii) și la 1 150 : 1 (pentru adulți).

Invadarea sistemului nervos central duce la *encefalită,* cu distrugerea celulelor nervoase din substanța cenușie.

Macroscopic, se constată edem și congestie puternică a encefalului și prezența de mici zone hemoragice.

Microscopic (fig. 43), apar infiltrate (cu celule mononucleare și rare polinucleare) perivasculare (manșoane perivasculare) și în meninge. În vasele mici, pot să apară depozite de fibrină și trombusuri. Leziunile celulelor nervoase (degenerescență și necroză neuronală pînă la neuronofagie) sînt urmate de infiltrații cu polimorfonucleare și acumulări microgliale. Se pot realiza distrugeri neuronale întinse și, după tipul de encefalită, leziunile pot domina în anumite zone ale sistemului nervos central. În general, leziunile și microfocarele de infiltrație sînt răspîndite în tot sistemul nervos central, realizînd *panencefalită.*

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea principalelor arbovirusuri şi bolile determinate de acestea la om TABELUL LVI

(După „Control of Comunicable Diseases in Man", ed. a XIV-a, 1985, Amer. Publ. Health Ass., A. Benenson Edit.)[2]

Grup antigenic	*Denumirea virusului*	*Vector*	*Boala umană*	*Răspîndire pe glob*
1	2	3	4	5
Togaviridae	Chikungunya	Ţînţar	Febră hemoragică	Asia de Sud-Est, Africa
Grup A (Alfavirusuri)	Virusul encefalomielitei ecvine de Vest Virusul encefalomielitei ecvine de Est	Ţînţar	Encefalită şi encefalomielită	America
	Virusul encefalomielitei ecvine de Venezuela	Ţînţar	Febră; encefalomielită	America de Nord şi de Sud
	O'nyong nyong	Ţînţar	Febră, artralgii	Africa
Flaviridae	Denga (tipuri 1—4)	Ţînţar	Febra dengă	Zone tropicale
Grup B (Flavirusuri)	Virusul encefalitei japoneze B	Ţînţar	Encefalită	Asia
	Virusul encefalitei din pădurea Kyassanur	Căpuşă	Febră hemoragică	India
	Virusul encefalitei scoţiene (looping-ill)	Căpuşă	Encefalită	Marea Britanie, Europa
	Virusul encefalitei Murray Valley	Ţînţar	Encefalită	Australia
	Virusul encefalitei de primăvară-vară (rusă, de taiga)	Căpuşă	Encefalită	U.R.S.S.

Scanned with OKEN Scanner

	Virusul febrei hemoragice de Omsk	Căpușă	Febră hemoragică	U.R.S.S.
	Virusul de Powassan	Căpușă	Encefalită	Canada, S.U.A.
	Virusul encefalitei St. Louis	Țînțar	Encefalită	America, Japonia
	Virusul febrei galbene	Țînțar	Febra galbenă	Africa America de Sud și Centrală
	Virusul encefalitei de căpușă	Căpușă	Encefalită	Europa Centrală Asia
	Virusul encefalitei Vest-Nil	Țînțar	Febră; encefalită	Africa, India, Orientul Mijlociu, Europa
Bunyaviridae	Virusul Murutcu	Țînțar	Febră	America de Sud
Grup C	Virusul de Oriboca	Țînțar	Febră	America de Sud
Grup California	Virusul de California	Țînțar	Encefalită	S.U.A., Canada
Grup Guana	Virusul de Catu	Țînțar	Febră	America de Sud
Grup Simbu	Virusul Oroponche	Culicide	Febră. Meningită	America de Sud
Grup Nairovirus	Virusul Nairobi	Căpușă	Febră	Africa
Grup Crimeea-Congo	Virusul febrei hemoragice de Crimeea—Congo	Căpușă	Febră hemoragică	Europa Africa
Grupă Bwamba	Bwamba	Țînțar	Febră. Erupție	Africa

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul LVI

1	2	3	4	5
Grup febra papataci (febra de flebotom)	Virusul de tip sicilian	Flebotom	Febră	Europa Asia Africa
	Virusul de tip napolitan	Flebotom	Febră papataci	Europa Asia Africa
Grup Bunyamwera	Bunyamwera	Țînțar	Febră	Africa
Reoviridae				
(Orbivirusuri)				
Grup Kemerovo	Kemerovo Lipovnik Tribek	Căpușă	Febră	Europa
Grup Changuinol	Changuinol	Flebotomi	Febră	America Centrală
Febra de Colorado	Febra de căpușă de Colorado	Căpușă	Febră	S.U.A.
Rhabdoviridae	Virusul stomatitei veziculare	Flebotomi	Febră	America
Grup stomatita veziculară	Chandipura	Țînțar	Febră	India Africa
Ortomixoviridae	Thogoto	Căpușă	Meningită Hepatită	Africa Europa
Neclasificate	Bangui	Necunoscut	Febră și erupție	Africa
	Quaranfil	Căpușă	Febră	Africa
	Nyando	Țînțar	Febră	Africa

Scanned with OKEN Scanner

TABLOU CLINIC

Incubația este de 4—10 (2—21) zile.

Debutul este de obicei brusc, cu *febră* înaltă (39—41°), *cefalee* intensă, *vărsături, amețeli, tremurături* și *semne meningiene* (discrete sau moderate).

Fig. 43 — Encefalită cu virus de căpușă (colecția dr. N. Drăgănescu, Institutul de Virusologie Șt. Nicolau).

Perioada de stare. La simptomatologia de debut, se adaugă: *stare confuzională, tulburări de vorbire, delir, agitație* (la copil convulsii) sau stare de *apatie* și *stupoare*. În 2—3 zile, bolnavul intră de obicei în *comă*. Pot să apară și diverse *paralizii* ale mușchilor scheletici (de tip spastic sau flasc) și manifestări de incoordinare. *Febra* se menține înaltă 4—6 zile și scade apoi treptat.

Lichidul cefalorahidian este clar, cu o pleiocitoză minimă sau moderată (10—200—500 celule/mm^3), în imensa majoritate mononucleare. Glicorahia este normală sau ușor crescută.

Uneori (îndeosebi în encefalita de căpușe siberiană și cea a Europei Centrale), apariția encefalitei este precedată de o *fază prodromală* de tip „gripal" (febră, fiori, cefalee, mialgii), după care urmează faza de encefalită („aspect difazic").

Evoluția este variabilă, în multe cazuri putînd fi favorabilă, după 1—2 săptămîni de febră. Moartea survine (în 10—20% din cazuri) la cîteva zile, în formele hiperpiretice.

Uneori, boala se manifestă numai ca o *meningită seroasă acută,* cu evoluție benignă. *Forma abortivă* a infecției cu arbovirusuri apare deseori, rezumîndu-se la un episod febril nespecific, fără semne de afectare a sistemului nervos central, boala reducîndu-se la „faza minoră" a infecției. În regiunile endemice, apar mult mai frecvent *infecții inaparente* (proporție importantă de anticorpi specifici în populație).

Sechelele neuropsihice, care pot rămîne după aceste encefalite, sînt: întîrziere mintală, tulburări de comportament, instabilitate emoțională sau paralizii spastice, atrofii musculare, tremor, rigiditate. Parkinsonismul postencefalitic[43] se observă după encefalita letargică (von Economo), în aprox. 20% din cazuri, sau după encefalita scoțiană (nu apare după celelalte encefalite).

FORME CLINICE

Encefalita de căpușe din Europa Centrală

Această encefalită a fost diagnosticată în: Cehoslovacia, Austria, Ungaria, România[1, 4, 12], Iugoslavia, Bulgaria, Polonia, R. D. Germană și R. F. Germania, țările scandinave și zonele vestice ale U.R.S.S.

Scanned with OKEN Scanner

Agentul cauzal este un *arbovirus din grupul B*, transmis de căpușa *Ixodes ricinus* (transmite și encefalita scoțiană).

Rezervorul de virus este constituit de variate rozătoare, de la alte mamifere sau de la păsări (rezervorul de virus natural), la care viremia poate dura mai multe zile. Infecția se mai poate realiza și prin consum de lapte crud și prin inhalarea de material contaminat. Boala nu se transmite de la om la om.

Receptivitatea este generală, pentru toate vîrstele și pentru ambele sexe. Infecția se manifestă prin *encefalite* (forme tipice), cît și prin *forme ușoare* sau *inaparente*. Toate lasă o *imunitate* durabilă.

Clinic, această encefalită evoluează în 2 faze: *faza de viremie* (aspect „gripal"), urmată de *faza de localizare pe sistemul nervos central* cu tabloul de encefalită acută sau de encefalomielită. Boala durează 3—6 săptămîni, cu o convalescență prelungită.

Mortalitatea este mică (1—4%), iar *sechelele* postencefalitice sînt rare.

Există numeroase *forme atipice* și *inaparente*.

Encefalita de primăvară-vară

Această encefalită, denumită și rusă sau de taiga, a fost diagnosticată între 1937 și 1939, de cercetătorii sovietici, în regiunea siberiană a U.R.S.S.

Agentul acestei encefalite este un *arbovirus din grupul B*, transmis la om prin înțepătura căpușei *Ixodes persulcatus*[7, 36].

Rezervorul de virus este constituit din diverse rozătoare sălbatice, dar și de păsări și de unele animale domestice (capre).

Boala se poate transmite și prin consumul de *lapte*[26] contaminat cu virus (encefalita „de lapte").

Clinic, evoluează în 2 faze: *faza de tip „gripal"*, urmată după 3—4 zile de *faza de afectare a sistemului nervos central*.

Evoluția este severă, decesul survenind în 20—30% din cazuri, iar *sechelele* (paralizii spastice, atrofii, psihoze, hiperkinezii, epilepsie Kojevnikov), în proporții variate. Convalescența este prelungită.

Există și numeroase *forme ușoare* (abortive și meningiene).

Alte encefalite cu arbovirusuri

Encefalita scoțiană (looping-ill) apare în Europa, fiind determinată de un *arbovirus din grupul B*. Are o evoluție mai ușoară.

Encefalita japoneză apare în Extremul Orient *(arbovirus din grupul B)*. Este transmisă mai ales la copil de țînțari (*Aedes* și *Culex*), de la un rezervor de virus constituit din animale domestice și păsări. Letalitatea este mare (30—45%), iar sechelele psihice și neurologice importante.

Encefalita de St. Louis apare în sudul S.U.A. *(arbovirus din grupul B)*. Este transmisă de variate specii de *Culex*. Tabloul clinic este de encefalită acută, cu o letalitate de 10—20% și urmată de sechele mai puține și mai ușoare.

ENCEFALITE ACUTE CU ALTE VIRUSURI*

Encefalite cu enterovirusuri. *Encefalita poliomielitică* a devenit o raritate din cauza vaccinării antipoliomielitice în masă.

* Cu excepția zonelor cu arbovirusuri, encefalitele produse de aceste virusuri se întîlnesc cel mai frecvent în encefalitele infantile[37]. Redăm, după Kennedy R. C. și colab.[27], proporția uzuală întîlnită la această vîrstă: *enterovirusuri* 35%; *virusuri respiratorii* 27%; *virusul rujeolic* 15%; *virusuri herpetice* 19%.

Scanned with OKEN Scanner

Encefalita cu virusuri Coxsackie și *ECHO* se menține, în schimb cu o frecvență nemodificată[19, 27, 39].

Encefalite cu mixovirusuri. Acestea apar de obicei, în cadrul bolii respective (gripă, oreion), dar uneori pot să apară ca encefalite primare.

Encefalite cu herpetovirusuri. *Encefalita herpetică* are un caracter necrotic și o evoluție frecvent fatală. Debutul este brusc cu: dezorientare, schimbări de personalitate, amnezie, afazie, convulsii și uneori pareze diverse. Clinic, prezintă adesea aspectul de encefalită pseudotumorală, cu leziuni focale în regiunea temporofrontală. În L.C.R. se constată 20—400 de elemente/mm^3, în majoritate mononucleare (vezi și cap. 49).

ENCEFALITE ACUTE CU ETIOLOGIE NEELUCIDATĂ

(probabil virale)

ENCEFALITA LETARGICĂ

Encefalita epidemică sau *boala von Economo* este prima encefalită recunoscută cu caracter epidemic. Primele cazuri au fost observate între 1915 și 1917 în România (de Ureche) și în Franța (de Cruchet), iar epidemia apărută în Viena în 1917 a permis lui von Economo să dea o descriere detaliată acestei encefalite, pe care a denumit-o *encefalita letargică*. Cazuri sporadice și epidemii au continuat să apară apoi și în alte țări; astfel, în Anglia, între 1920 și 1929, au fost 18 429 de cazuri, din care 9 447 letale. Din 1919, boala a fost trecută printre bolile de declarare obligatorie[41]. Cazuri sporadice au mai apărut pînă în 1930, iar de atunci mai apar cu totul excepțional. În 1977, s-au descris în țara noastră cazuri sporadice.

Etiologia encefalitei von Economo nu a putut fi precizată. Toate inoculările la animale au rămas negative. Se presupune că agentul etiologic este un *virus*, avînd în vedere unele aspecte epidemiologice și histologice (incluzii acidofile intracitoplasmatice și intranucleare).

Epidemiologie. Boala apare mai ales la adulții tineri, dar poate fi întîlnită și la copii și bătrîni. Este mai frecventă iarna și primăvara. Se consideră că se transmite pe cale respiratorie (aerogenă), prin picături nazofaringiene.

Anatomie patologică. Se constată leziuni degenerative și inflamatorii (edem, infiltrații monocitare și proliferări gliale, necroză, neuronofagie). Leziunile sînt localizate predominant în ganglionii nazali, mezencefali și cerebel, deseori și în cortex, și mult mai reduse în măduva spinării.

Tablou clinic. Proteiform, tabloul clinic cuprinde variate forme clinice, de la *forme ușoare* (tip „gripal"), pînă la *forme severe*, cu mortalitate ridicată. În *forma obișnuită* de encefalită, manifestările neurologice și psihice sînt numeroase și variate.

Incubația este de 4—14 zile.

Debutul este brusc, cu febră, cefalee, sindrom meningian, vărsături și tendință la somnolență. Aceasta se accentuează, ajungînd la *starea de stupoare* sau *letargie*, cu *somn profund*, care durează zile sau săptămîni (encefalita letargică). Uneori, există *tulburări psihice* (dezorientare, halucinații, neliniște motorie, mioclonii, mișcări automate sau coreiforme); de asemenea, *fenomenele extrapiramidale* (hipertonie musculară, mișcări coreo-atetozice, inexpresivitate) sînt frecvente.

Forme clinice: forma cu somnolență și oftalmoplegie, forma hiperkinetică (mioclonii, agitație), forma akinetică (inexpresivitate, hipertonie, bradipsihie), forme atipice meningiene sau cu sughiț *(singultus epidemicus)*.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția este *severă*. Decesul survine la 20—30% din cazuri, iar parkinsonismul postencefalitic apare în 1/3 din cazuri și numai în 30% din cazuri survin vindecări complete.

Diagnosticul este dificil, deoarece nu există metode specifice de laborator, iar acest tip de encefalită nu mai apare sau apare poate numai sporadic. Deși este greu de prevăzut, nu este exclus ca epidemii de encefalită letargică să mai survină în viitor[31, 42].

Studii recente[14, 42] arată că *parkinsonismul postencefalitic* este asociat în mod predominant cu această encefalită, în timp ce celelalte encefalite virale nu par să fie urmate de această sechelă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de encefalită virală se suspectează pe *date clinice* și *date epidemiologice* și se precizează prin *examene virusologice* și *serologice*. Tabloul clinic este de encefalită acută, cu simptomatologie psihică și neurologică variate, cu evoluție deseori difazică (faza „gripală", urmată după cîteva zile de encefalita propriu-zisă), unele simptome respiratorii și eliminarea altor factori etiologici (bacterii etc.). Prezența unor date epidemiologice (zone cu epidemii de encefalită, înțepături de căpușe sau de țînțari, focare epidemice) sînt elemente ajutătoare prețioase pentru diagnostic.

Lichidul cefalorahidian este clar sau ușor opalescent, cu cîteva zeci la cîteva sute de elemente/mm^3 (mononucleare; deseori, în primele zile, pot predomina polinuclearele). Proteinorahia este moderat crescută, ca și glicorahia. Examenul negativ pentru bacterii și eliminarea altor factori etiologici posibili pledează, de asemenea, pentru o encefalită virală. *Electroencefalograma* și *arteriografia craniană* pot fi utile pentru diagnostic.

Izolarea arbovirusurilor[13] se poate obține din L.C.R. (numai în encefalita Europei Centrale și în encefalita scoțiană) sau din substanța cerebrală (post mortem). În stadiul precoce (boala febrilă minoră), arbovirusurile pot fi izolate din sînge. Enterovirusurile și virusul urlian pot fi, de asemenea, izolate. Virusul herpetic s-a izolat prin biopsii din creier[10] (culturi sau evidențiere cu anticorpi fluorescenți). Numai izolarea de virus, fără răspuns *serologic*, nu este totdeauna suficientă pentru diagnostic.

Criterii de infecție virală: creșterea titrului în anticorpi specifici, de 4 ori, la interval de 10—14 zile; niveluri înalte de IgM și IgG specifice; apariția de interferon în L.C.R.

Există și *teste de diagnostic rapid*, pentru identificarea antigenelor virale, prin imunofluorescență.

Reacțiile serologice (fixarea complementului, testul de inhibiție a hemaglutinării, testul de neutralizare), efectuate în faza acută și în convalescență, cu antigene sau cu virusuri diverse (arbovirusuri, urlian, herpetic, polio, ECHO, Coxsackie), pot elucida diagnosticul etiologic, dacă titrul acestor reacții crește de 4 ori. S-a folosit și o *intradermoreacție* cu antigen viral în diagnosticul encefalitelor japoneze.

Diagnosticul diferențial se face cu: *encefalitele postinfecțioase* (după rujeolă, rubeolă etc.), *encefalitele postvaccinale, encefalitele bacteriene, meningita tuberculoasă, abcesul cerebral, tumorile, coma malarică, toxoplasmoza, encefalita amibiană primară*[21] (Naegleria, Acanthamoeba, vezi cap. 87).

PROGNOSTIC

Prognosticul encefalitelor virale este *foarte grav*. Pentru unele dintre ele (encefalita japoneză, encefalita

Scanned with OKEN Scanner

herpetică, encefalita ecvină de Est etc.), *mortalitatea* este de 20—80%. Pentru encefalita de căpuşe a Europei Centrale, mortalitatea este de numai 1—4%.

Sechelele neuropsihice constituie o mare împovărare a prognosticului imediat şi îndepărtat prin frecvenţa lor (paralizii spastice, accese convulsive, hidrocefalie, întîrzieri mintale etc.). Encefalitele prin mixovirusuri şi prin enterovirusuri au un prognostic mai puţin sever decît cele prin arbovirusuri.

TRATAMENT

În terapia encefalitelor virale, trebuie să se ţină seama de următoarele:

— Numai pentru unele virusuri encefalitogene există chimioterapice antivirale (dar nu pentru majoritatea acestor virusuri).

— Patogenic, unele encefalite virale sînt determinate de un răspuns hiperreactiv al gazdei (niveluri înalte de IgG_1 şi IgG_3), ceea ce face ca terapia cu imunoglobuline şi imunostimulante să fie neadecvată[27]. De altfel, uzul de imunoglobuline nici nu a dat rezultate, în încercările făcute pînă acum.

— Pe prim plan în terapie, se situează *reducerea edemului cerebral* la minimum (manitol, corticosteroizi).

Dintre *chimioterapicele antivirale,* au dat rezultate bune *vidarabina* şi *acyclovir,* în encefalită herpetică, cu condiţia de a fi aplicate cît mai precoce.

Primele încercări s-au făcut în 1966, cu nucleozizi purinici: *IDU* (5-iod-2-deoxuridina), folosit şi în keratita herpetică, şi *citozinarabinozida* (citarabina), pe cale intravenoasă, dar cu efecte secundare importante (leucopenie, trombocitopenie, alopecie, hepatită toxică), ceea ce a condus la abandonarea lor. Rezultate mai bune s-au obţinut cu *adeninarabinozida* sau *vidarabina,* un alt nucleozid. Astfel, într-o serie de 28 cazuri de encefalită herpetică (diagnostic verificat prin biopsie cerebrală), s-a redus mortalitatea de la 70% la 28%, iar supravieţuitorii au rămas fără sechele sau cu sechele moderate. Rezultatele s-au obţinut fără efecte toxice deosebite[40]. Condiţia obţinerii unor bune rezultate: începerea tratamentului înainte ca bolnavul să devină semicomatos. Doza de vidarabină (Ara-A): 15 mg/kilocorp/zi într-o perfuzie intravenoasă continuă de 12 ore, necesitînd cantităţi mari de fluid pentru administrare.

Tratamentul de elecţie actual în *encefalita herpetică* se face cu *acyclovir,* în doză de 30 mg/kilocorp/zi, pe cale *intravenoasă,* timp de 10 zile. Într-o serie tratată astfel, rezultatele au fost de două ori mai bune, faţă de cazurile tratate cu vidarabină. Acyclovir este indicat şi în *encefalita varicelică* sau *zosteriană;* în infecţia citomegalică este fără efect.

Ribavirina a dat bune rezultate în *febra de Lassa* şi în alte viroze. Are o pătrundere bună în L.C.R. (60—70%), dar nu cunoaştem încercări în encefalitele virale cu arbovirusuri.

Rezultate bune s-au comunicat recent în encefalitele virale cu arbovirusuri cu *interferon beta* (Fiblaferon).

Medicaţii antiinflamatorii. Corticosteroizii, în doze mari, sînt indicaţi în encefalitele virale, pentru reducerea edemului cerebral intens şi a reacţiei inflamatorii şi pentru a preveni astfel distrugerea de neuroni, rezultată din anoxia secundară a edemului şi ischemiei cerebrale. Rezultatele sînt bune[38, 39]. Se recurge la calea intravenoasă, cu *hidrocortizon hemisuccinat,* în doză de 3—4 mg/kilocorp, sau la calea orală, administrînd *prednison (Prednison)* sau *prednisolon (Supercortisol),* în doză

Scanned with OKEN Scanner

de 1 mg/kilocorp, sau mai bine (pentru efectul antiinflamator și diuretic) *dexametazonă (Superprednol)*, în doză de 0,08 mg/kilocorp/zi, în primele 3 zile, reducînd apoi treptat doza în următoarele 10—14 zile. Alții recurg la *ACTH* (20—100 U., intramuscular). Corticosteroizii nu se administrează în perioada de viremie (preencefalitică), ci imediat după instalarea encefalitei. Pot fi, de asemenea, folosite și *alte substanțe antiinflamatorii* (Fenilbutazona, Tomanol).

Tratament simptomatic. Hipertermia se poate combate și prin băi călduțe răcite treptat sau învelișuri umede reci. Convulsiile se combat cu diverse *sedative (Fenobarbital, Diazepam, Clordelazin).* Edemul cerebral și hipertensiunea cerebrală se combat prin *puncții decompresive* și perfuzii intravenoase cu *soluții hipertonice* (40%) *de glucoză* sau de *manitol* (10 sau 20%). În același scop, s-au propus medicamente *diuretice (Furosemid).*

Reechilibrarea hidroelectrolitică se face intravenos, în funcție de necesitate. La nevoie, în caz de obstruarea căilor respiratorii, se recurge la aspirația secrețiilor, traheostomie și chiar respirație asistată. Administrarea de *vitamine* din grupul B (B_1, B_{12} și B_6), în doze mari, poate fi utilă în recuperarea ulterioară.

Recuperarea completă a bolnavilor necesită *repaus* și tratament îndelungat, în unități speciale.

PROFILAXIE

Recunoașterea și *combaterea surselor de infecție* sînt dificile. În cazul arbovirusurilor, se poate încerca de a se rupe ciclul de viață a acestor virusuri prin *combaterea vectorilor*, țînțari și căpușe, cu insecticide (de tip DDT sau Malation) și distrugerea formelor larvare a acestora. Persoanele expuse vor folosi substanțe respingătoare de insecte (de tip dimetilftalat sau dibutilftalat), în aplicări pe tegumentul expus la înțepăturile insectelor.

Protecția persoanelor expuse se poate obține cu *vaccinuri,* cu virus inactivat prin formol, care au dat bune rezultate în prevenirea unor encefalite virale (encefalite de tip siberian, encefalita Europei Centrale, encefalita japoneză, encefalite americane). Pentru protecția imediată, se poate recurge la *gamma-globuline hiperimune specifice.* Față de encefalitele prin enterovirusuri, problema este rezolvată numai pentru poliomielită, prin vaccinarea antipoliomielitică.

B. ENCEFALITE ACUTE POSTINFECȚIOASE ȘI POSTVACCINALE

Encefalitele postinfecțioase survin după perioada acută sau în convalescența unor boli infecțioase, ca: rujeolă, varicelă, rubeolă, tusea convulsivă.

Encefalitele postvaccinale apar după 8—21 de zile (o anumită incubație) de la o imunizare activă, ca: vaccinarea antivariolică, vaccinarea antipertussis etc.

Histopatologic, encefalitele postinfecțioase și postvaccinale se caracterizează printr-un aspect de *encefalită* sau *encefalomielită acută demielinizantă,* cu leziuni predominant perivascular și proliferări microgliale. Mecanismul de producere, acceptat de majoritatea autorilor, este cel alergic, printr-o autosensibilizare a substanței nervoase (auto-anticorpi). Veracitatea unui astfel de mecanism este probată și de realizarea de encefalite alergice experimentale[24, 34, 35].

Aceste encefalite și encefalomielite vor fi descrise la capitolele bolilor respective. În general, incidența lor este foarte rară. Anumiți factori individuali par a fi predispozanți[17].

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul acestor encefalite este similar cu acela al encefalitelor virale, cu observaţia că acţiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor este mult mai evidentă şi eficace în aceste encefalite, obţinîndu-se prin corticoterapie intensă şi aplicată la timp, vindecări spectaculoase şi cu sechele minime[38].

Prevenirea acestor encefalite constă din profilaxia bolilor respective.

C. ENCEFALITE ACUTE PRIN ALTE ETIOLOGII INFECŢIOASE ŞI PARAZITARE

În afară de encefalitele virale, apar *encefalite în cadrul unor infecţii bacteriene* (tuse convulsivă, febră tifoidă, scarlatină, dizenterie etc.). *Patogenia* acestor encefalite este complexă: toxică, alergică (encefalite toxice şi alergice) şi, uneori, şi prin factori mecanici (leziuni vasculare). Descrierea şi tratamentul acestor encefalite vor fi făcute la bolile respective.

Mai pot să apară encefalite în cursul unor *boli produse de spirochete* (febră recurentă, leptospiroze severe, sifilis) şi, de asemenea, în cazul unor *boli produse de protozoare* (malarie, toxoplasmoză).

În anumite cazuri, trebuie suspectată şi cercetată *etiologia amibiană* (encefalita primară amibiană cu amibe din genul *Naegleria* sau *Acanthamoeba*) şi care se tratează cu succes cu amfotericina B[21] (vezi cap. 87).

Unele *metazoare*, cum este forma larvară de *Taenia, Cisticercus celulosae*, pot realiza tabloul de encefalită ca focare lezionale şi care pot fi tratate cu succes cu praziquantel (antihelmintic de uz recent).

D. ENCEFALITE SUBACUTE ŞI CRONICE CU VIRUSURI LENTE
(Slow-viruses)

În acest grup, se cuprind o serie de *encefalite cu evoluţie subacută* sau *cronică*, provocate de agenţi virali cu structură particulară: *virusuri aberante, virusuri defective, viroizi, agenţi virali reduşi la acid nucleic infecţios, prioni* (proteine cu caracter infecţios). Aceşti agenţi, după o *incubaţie foarte lungă*, determină o infecţie cronică şi progresivă a sistemului nervos central, caracterizată prin instalarea insidioasă a unei *demenţe*, cu evoluţie spre exitus în cîţiva ani.

Noţiunea de *infecţii cu virusuri lente* a fost formulată de Sigurdsson, care a descris pentru prima dată în Islanda *scrapia*, boală a sistemului nervos central la oi.

Capitolul encefalitelor prin virusuri lente cuprinde următoarele entităţi: *boala kuru, boala Creutzfeld-Jacob, panencefalita subacută sclerozantă* (PESS, SSPE), *leucoencefalopatia focală progresivă.*

La acestea, se adaugă şi *alte boli neurologice*, asociate cu infecţii virale persistente: *scleroza multiplă* (etiopatogenie complexă, mult discutată, în care au fost implicate virusuri, care determină o infecţie persistentă a sistemului nervos central, cu iniţierea unui proces autoimun la acest nivel), *encefalita cu virusul imunodeficienţei umane* (HIV) (vezi cap. 130), *encefalita perinatală cu virus citomegalic, panencefalita cronică progresivă rubeolică.* În discuţie, ca aparţinînd tot unor infecţii cu slowvirusuri, sînt: *scleroza laterală amiotrofică* (etiologia virală nu este probată suficient) şi *boala Alzheimer*[33].

BOALA KURU

A fost descrisă la populaţia unui trib din Papua Noua-Guinee[22, 23], care păstrează obiceiul ritual al canibalismului, prin consumarea creierului celor decedaţi, mai ales de către copii şi femei. Boala este o *panencefalită cronică degenerativă*, care începe cu ataxie cerebeloasă, tremură-

Scanned with OKEN Scanner

turi, mioclonii, incoordonare, și urmată de moarte în cîteva luni.

Transmiterea agentului infecțios se face pe cale orală.

Agentul cauzal este insuficient cunoscut[22, 23], poate un *prion* (proteina PrP 27—30, cu caracter infecțios)[32] și care este prezent în creierul infectat în cantități mari. Boala a fost reprodusă la cimpanzei.

Aspectul *histologic* al creierului este caracterizat prin pierderi neuronale, proliferare astrocitară și aspectul de *status spongiosus* (encefalopatie subacută).

În prezent, mai apar doar circa 50 cazuri pe an[2].

BOALA CREUTZFELDT–JACOB
(demența progresivă presenilă)

A fost descrisă în 1920 de Creutzfeld la o tînără de 22 de ani, și ulterior de Jacob care a observat alte 4 cazuri. De atunci, boala a fost semnalată în peste 50 țări, iar după 1959 a fost considerată ca o *encefalită infecțioasă*, provocată de un agent cauzal similar acelora care produc boala *scrapie*[32] și *kuru*.

Agentul infecțios a fost izolat din creierul celor decedați și a fost transmis la cimpanzei, cobai[10] și șoarece. Proprietățile neobișnuite ale acestui agent cauzal, care constă dintr-un aspect de fibrile constituite dintr-o proteină cu o greutate moleculară de 10 000—50 000, fără ARN sau ADN, a făcut să fie clasificat printre *prioni* (proteina prionică PrP, 27—30)[5].

Incubația este de 10 luni—8 ani.

Tablou clinic. Boala apare insidios cu confuzie, demență progresivă și ataxie la persoane între 16 și 50 ani. Ulterior, apar mioclonii, spasticitate și treptat comă și exitus. Boala evoluează fără febră. Proteinorahia este ușor crescută.

Electroencefalograma este caracteristică (complexe cu voltaj înalt).

Decesul survine după o evoluție de cîteva luni—4 sau 5 ani.

Anatomie patologică. Macroscopic se constată o atrofie a creierului, iar microscopic degenerări neuronale, noduli gliali și *aspect spongios* în cortex (encefalopatie spongiformă).

Rezervorul de virus este, probabil, numai omul.

Modul de transmitere este, probabil, prin contact direct. Începînd din 1974 s-au identificat cazuri de transmitere iatrogenă: transplant de cornee, instrumente neurochirurgicale nesterilizate sau infecții cu hormon de creștere hipofizar, provenit din loturi de hipofize recoltate de la cadavrele unor persoane infectate inaparent cu agentul bolii[6]. Aceste date pledează pentru existența unei viremii la acești bolnavi, ceea ce justifică măsuri de protecție la personalul medical curant și anatomopatologi și măsuri severe de dezinfecție și sterilizare (autoclavare).

PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (PESS)

A fost descrisă încă din anii 1933—1945 sub diferite denumiri (encefalita subacută cu incluzii intranucleare, leucoencefalita subacută sclerozantă van Bogaert). În țara noastră, primele cazuri au fost semnalate în 1958 de Drăgănescu și în 1969 de Arseni[8].

Această encefalită apare la copii și adolescenți, fiind provocată de o *infecție persistentă cu virusul rujeolic.*

Incubația este variabilă, dar totdeauna lungă: 2—6 ani de la episodul rujeolic (extreme: 1—10 ani).

Tablou clinic. Debutul este insidios. Simptomatologia constă din tulburări de comportament, mioclonii declin intelectual progresiv.

Evoluția este lent progresivă, pînă la exitus letalis (inexorabil). În stadiul final, apar: stupoare, demență,

Scanned with OKEN Scanner

cecitate și rigiditate cerebrală (fără febră și cefalee).

Electroencefalograma arată o dezorganizare progresivă și complexe Radermecker caracteristice.

În *L.C.R.*, cresc gammaglobulinele. Se constată niveluri înalte de *anticorpi antirujeolici* în ser și în L.C.R. (răspuns hiperimun).

Izolarea virusului rujeolic din nevrax se obține prin tehnici speciale: cocultivarea celulelor nervoase infectate cu alte linii de culturi celulare[25].

Incidența bolii este rară: 1 caz la 1 milion locuitori.

Deși pe plan etiologic implicarea virusului rujeolic este indiscutabilă, *patogenia* acestei encefalite este încă neclară. Unii o atribuie unui defect imunitar congenital la anumiți indivizi, iar alții unei tulpini de virus rujeolic defectiv sau modificat antigenic *(antigenic drift)*[19]. O altă explicație posibilă rezidă în implicarea limfocitelor, pentru care virusul rujeolic are un tropism special, afectînd astfel imunitatea celulară[20].

Ca *factori de risc* sau *predispozanți*, se admit: apariția rujeolei la vîrstă mică (sub 1 an sau 2 ani)[14], sexul masculin (incidență de 3 : 1 la băieți față de fete); alți factori (mai puțin clari): infecție masivă inițială[8], contact cu animale domestice infectate cu un virus înrudit (virusul jigodiei canine).

Vaccinarea antirujeolică cu virus viu atenuat este urmată de scăderea incidenței PESS, dar efectul devine evident după 6—8 ani de la generalizarea vaccinării, ținînd seama de lunga durată (ani de zile), care se scurge de la episodul acut de rujeolă pînă la apariția PESS.

Nu există un *tratament* eficace. Toate încercările cu imunomodulatoare (Isoprinosin și altele) și variate medicamente s-au dovedit fără succes[14].

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

A fost descrisă de Aström în 1958. Este o *boală demielinizantă a sistemului nervos central,* care apare la persoane în vîrstă de 30—60 ani.

Evoluția spre exitus se face în cîteva luni.

Tabloul clinic cuprinde manifestări neuropsihice: pareze, deficit vizual, afazie, crize de demență.

Din creierul acestor bolnavi, s-au izolat *virusuri din grupul Papova:* tipul J.C., virusul SV 40 (după unii și virusul BK)[29, 30].

BIBLIOGRAFIE

1. ACKERMANN, R. și colab. — Die Verbreitung der Frühsommer Enzephalitis in der B. R. Deutschland, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 927.
2. BENENSON, A. — Control of Communicable Diseases in Man, ed. a XIV-a, 1985, Amer. Publ. Hlth Ass.
3. BEREZIN, V. V. și colab. — Problema studierii rolului păsărilor călătoare în circulația arbovirusurilor, *Vop. Virus.*, 1967, *3*, 336.
4. BLASKOVICI, D. și colab. — Studies on Tick-Borne Encephalitis, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1967, *36* (supl.).
5. BOCKMAN, M. J. și colab. — Creutzfeldt-Jakob Disease Prion Proteins in Human Brains, *New Engl. J. Med.*, 1985, *312*, 73.
6. BROWN, P. și colab. — Potential Epidemic of Creutzfeldt-Jakob Disease from Human Growth Hormone Therapy, *New Engl. J. Med.*, 1985, *313*, 728.
7. CIUMAKOV, P. M. și colab. — Studii asupra condițiilor influențînd eficacitatea imunizării contra encefalitelor de căpușe, *Vop. Virus.*, 1965, *2*, 168.
8. CERNESCU, C., MILEA, ST. — Epidemiology of SSPE in Romania between 1976—1982, *Rev. Roum. Méd. Virol.*, 1983, *34*, 239.
9. CERNESCU, C., POPESCU, L. — Further Data on the Antigenic Drift in SSPE, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1985, *36*, 155.
10. DRĂGĂNESCU, N. și colab. — Creutzfeldt-Jakob Disease: exper. Transmission in the Guinea Pig, *Rev. Roum. Med. Virol.*, 1984, *35*, 95.
11. DRĂGĂNESCU, N. și colab. — Some Trends of Research in the Domain of

Scanned with OKEN Scanner

Viral Neuroinfections approached in the „St. S. Nicolau" Institute of Virology, *Ibid.*, 1985, *36*, 47.
12. DRĂGĂNESCU, N. și colab. — Serologic Investigations on the Presence of B Group Arbovirus Infections in Romania, *Rev. Roum. Virol.*, 1974, *25*, 2, 141.
13. DRĂGĂNESCU, N. — Diagnosticul de laborator al arbovirozelor, Ed. medicală, 1975, București.
14. DRĂGAN, MAGDALENA — Contrib. la studiul rujeolei la copilul mic (0—3 ani). Teză doctorat, I.M.F. — București, 1986.
15. DUCA, E. și colab. — Reacția HAI cu antigen Vest-Nil în decelarea anticorpilor față de arbovirusuri din grupa B, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1966, *17*, 197.
16. DUVOISIN, R. C., YAHN, M. D. — Encephalitis and Parkinsonism, *Arch. Neurol. (Chic.)*, 1965, *12*, 227.
17. EHRENGUT, W. — Genetische Studien über die postvakzinalle Enzephalitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, *86*, 2164, 2224.
18. FEDOROV, I. V. — Păsările sălbatice, rezervor al virusului encefalitei acariene, *Vop. Virus.*, 1958, *4*, 227.
19. FULGA, C. — Considerații epidemiologice asupra encefalitelor primitive, *Viața med.*, 1969, *10*, 677.
20. FOURNIER, G. J. și colab. — Detection of Measles Virus RNA in Lymphocythes from Patients with Subacute Sclerosing Panencephalitis, *New Engl. J. Med.*, 1985, *313*, 910.
21. GOLĂESCU, MARIA — Meningoencefalite amibiene primare, *Viața med.*, 1971, *18*, 51.
22. GAJDUSEK, G. și colab. — Persistence of Viruses of Kuru and Creutzfeld-Jakob Disease in Tissue Cultures of Brain Cells, *Nature*, 1972, *235*, 104.
23. GAJDUSEK, C., GIBBS, J. — Les démences virales transmissibles et le Kuru, *Bull. Inst. Pasteur*, 1972, *70*, 2, 117.
24. HALPERN, B. și colab. — L'encephalomyelite allergique experimentale, *Presse méd.*, 1950, *58*, 689.
25. HALL, W., CHOPPIN, P. — Measles Virus Proteins in the Brain Tissue of Patients with SSPE, *New Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 1152.
26. LEVKOVICI, E. N., POGODINA, V. V. — Calea alimentară de infecție în encefalita acariană, *Vop. Virus.*, 1958, *3*, 118.
27. KENNEDY, C. R. și colab. — A Major Rôle for Viruses in Acute Childhood Encephalopathy, *Lancet*, 1986, *I*, 989.
28. MINCULESCU, M. și colab. — Encefalita de căpușe în regiunea Bacău, *Viața med.*, 1966, *15*, 1035.
29. NARAYAN, O. și colab. — Papovavirus in Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, *New Engl. J. Med.*, 1973, *289*, 1278.
30. PADGETT, B. și colab. — Cultivation of Papova-like Virus from Human Brain with Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, *Lancet*, 1971, *I*, 1257.
31. PRUSKAUER-APOSTOL, B. și colab. — The Present Status of Encephalitis Lethargica, *Rev. Roum. Neurol. Psych.*, 1977, *15*, 125.
32. PRUSINER, S. B. — Novel Proteinaceous Infections Particles cause Scrapie, *Science*, 1982, *216*, 136.
33. PRUSINER, S. B. — Some Spectaculations about Prions, Amyloid and Alzheimer's Disease, *New Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 661.
34. SARAGEA, M. și colab. — The Problem of Circulating Antibrain Antibodies in Exper. Allergic Encephalomyelitis, *Acta Allerg. (Kbh)*, 1966, *21*, 139.
35. SARAGEA, M. — Contribuții la realizarea modelului experimental de encefalomielită alergică, *Spitalul*, 1965, *3*, 221.
36. SMORODINȚEV, A. A. și colab. — Etiologia meningoencefalitei virale în două puseuri, *Zh. Mikrobiol (Mosk.)*, 1953, *5*, 1.
37. TAINDEL, CL., PREDESCU, I. — Infecții acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, București, 1975.
38. VOICULESCU, M., BRUCKNER, SILVIA — Hormonii corticoizi în terapia neurovirozelor, *Med. internă (Buc.)*, 1964, *5*, 581.
39. WINDORFER, A., SITZMANN, F. — Neurologische Erkrankungen durch Enteroviren bei Kindern, *Dtsch. med. Wschr.*, 1969, *41*, 2071.
40. WHITLEY, R. și colab. — Adeninearabinoside Therapy of Biopsy proved Herpes simplex Encephalitis, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 289.
41. * * * — Les arbovirus et leur rôle dans la pathologie humaine, *Ser. Rapp. tech. O.M.S.*, 1967, 369.
42. * * * — Encephalitis of Lethargica Type in a Mental Hospital, Editorial, *Lancet*, 1966, *II*, 1014.
43. * * * — Encephalitis and Parkinsonism, *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *191*, 936.

Scanned with OKEN Scanner

27

INFECȚII URINARE

Cadrul larg al infecțiilor urinare cuprinde atît infecțiile segmentelor superioare (nefronii, papilele, calicele, bazinetul, ureterele), cît și segmentele inferioare ale tractului urinar (vezica, uretra și anexele). În numeroase ocazii, aceste segmente sînt solidar afectate, fie prin infecții realizate pe cale hematogenă („descendente"), fie pe cale retrogradă („ascendente"). Deși infecțiile parenchimului renal sînt mult mai grave decît acelea ale căilor urinare inferioare, totuși, în numeroase situații, defectele anatomice ale căilor excretoare urinare și alți factori mecanici, contribuie la infecția și suferința parenchimului renal. După localizări, aceste infecții pot fi: *nefrite, pielonefrite, cistite, uretrite.*

Manifestarea cea mai frecventă și mai gravă a infecțiilor urinare este *pielonefrita* (acută și cronică), înțelegînd prin aceasta atît forma ascendentă, urogenă, cît și cea descendentă, hematogenă. În ultimii 15 ani, noțiunea de pielonefrită a fost reevaluată și apreciată la importanța ei reală, atît ca prevalență, cît și ca pondere, în mortalitatea prin scleroză și insuficiență renală[14, 30]. Pielonefrita cronică constituie cauza insuficienței renale cronice (uremie) în aproape 35% din cazuri[31]. În S.U.A., între 1950 și 1964, mortalitatea prin infecții renale a crescut cu 148%, deși în același timp s-a constatat un declin al mortalității prin glomerulonefrita poststreptococică (ca rezultat al profilaxiei și tratamentului infecțiilor streptococice cu antibiotice)[26].

O frecvență mare se constată la *femei*: 20% din femeile, în vîrstă de 15—25 ani, fac infecții urinare în fiecare an[22]. În S.U.A., femeile cu manifestări de infecție urinară înregistrează peste 5 milioane vizite medicale pe an[41].

Îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic, intensificarea examenelor bacteriologice urinare și constatările anatomopatologice au atras atenția clinicienilor asupra *incidenței reale a infecțiilor urinare, mult mai mare decît se credea,* prin punerea în evidență a numeroaselor *forme subclinice* și *inaparente*. Astfel, se constată leziuni de pielonefrită la necropsii în 6—9% din cazuri, indiferent de cauza decesului. Numai puține din acestea au fost diagnosticate în cursul vieții. Se apreciază că *pielonefrita este,* după infecțiile respiratorii, *a doua ca frecvență dintre bolile infecțioase.*

ETIOLOGIE

Infecțiile aparatului urinar sînt determinate de *variați germeni*, a căror acțiune trebuie privită în strînsă legătură cu căile de infecție și acțiunea importantă a factorilor favorizanți.

Sursa cea mai frecventă este *flora fecală* (care infectează uretra distală) și *flora introitusului vaginal*; au importanță, de asemenea, infecțiile genitale, bacteriemiile, septicemiile etc.[3].

Germenii care participă cel mai frecvent sînt următorii: *Esch. coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Alkalescens dispar*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. (inclusiv coagulazonegativi)[32], *Streptococcus faecalis* (enterococ), *Bacteroides* spp. (mai rar *Monilia albicans*)*.

Frecvența cu care aceste specii se izolează în cadrul infecțiilor urinare variază după statistici și autori[16] (tabelul LVII și LVIII). Cei mai frecvenți sînt *colibacilii* (60—80%).

Din toate aceste statistici, rezultă predominanța netă a bacililor gramnegativi, a căror rezistență la antibiotice este cunoscută. O problemă discutată este aceea a rolului jucat de *protoplaști* (bacterii lipsite de perete celular și fragile în mediile uzuale), care au fost adesea izolați din cazurile de pielonefrite[25].

Rolul altor germeni, din grupul *Chlamydia* și *Mycoplasma*, în etiologia infecțiilor urinare, va fi discutat în cap. respective (vezi cap. 128 și cap. 67).

* Rolul virusurilor în etiologia infecțiilor urinare nu este bine cunoscut. Prin urină se elimină variate virusuri: citomegalic, rubeolic, adenovirusuri, Coxsackie etc. Este vorba de *virurii*, dar unele virusuri provoacă *cistite* (adenovirusuri), nefrite (Coxsackie). Prin complexe imune, cu virusul hepatitei B, se poate realiza *glomerulonefrita membranoasă cronică*.

TABELUL LVII

Frecvența agenților etiologici izolați în infecțiile urinare (1957—1967)
(După Fl. Căruntu)

Agentul etiologic	*Incidența* %
Esch. coli	61,7
Klebsiella	3,4
Proteus	3,2
Pseudomonas aeruginosa	0,4
Streptococcus faecalis	3,2
Staphylococcus	1,4
Dublă infecție	2,5
Neidentificați	24,2

TABELUL LVIII

Frecvența izolării diferiților germeni din infecțiile urinare (după datele a 8 autori reproduse din *Dtsch. med. Wschr.*, 1965, *1*, 29)

Agentul etiologic	*Frecvența maximă* %	*Date limită* %
Esch. coli și coliformi	60	34—80
Enterobacter aerogenes	10	4—24
Proteus	10	4—13
Pseudomonas aeruginosa	5	2—3
Streptococcus faecalis	20	3—32
Staphylococcus	5	3—7

PATOGENIE

Infecțiile urinare se realizează, cel mai frecvent, *pe cale ascendentă*, din căile urinare inferioare; mai rar, pe *cale descendentă hematogenă*.

În producerea și persistența lor, intervin o serie de *factori predispozanți* sau *favorizanți*, care țin de organism și care trebuie investigați și descoperiți totdeauna, deoarece, fără rezolvarea lor terapeutică, tratamentul antimicrobian are un efect tranzitoriu.

O importanță majoră prezintă *factorii care împiedică fluxul fiziologic al urinii* și produc o stază retrogradă a urinii: litiaza renală, hidronefroza,

Scanned with OKEN Scanner

tumorile aparatului renal, traumatismele renale cu cheaguri sanguine, stenozele uretrale, megaureterul, procesele tumorale sau inflamatorii din bazin (genitale sau rectale), care comprimă căile urinare, adenomul de prostată, prostatita, stricturile uretrale, fimoza. Toți acești factori conduc la realizarea unei pielonefrite secundare obstructive.

Sarcina se însoțește frecvent de bacteriurie (5,4% din cazuri, chiar 15%)[2,21]. Dintre gravidele cu bacteriurie, aprox. 40% prezintă o pielonefrită, deseori asimptomatică[15]. Infecția urinară este favorizată de modificările anatomice importante din bazin, care adesea evidențiază o infecție anterioară localizată la rinichi[5].

Un factor important în realizarea infecțiilor urinare este *cateterismul uretral* și *vezical* explorator[28,36], astăzi condamnat, și în general interzis (cu rare excepții, în come, stări paralitice, tetanos etc., cînd se iau cele mai riguroase măsuri de asepsie)[50]. În mod uzual, urina se recoltează astăzi, în mod curent, în timpul jetului natural, după o toaletă genitală prealabilă. Cateterismul este formal contraindicat într-o uretrită acută, iar la bolnavii urinari infectați cronici poate produce nu numai o „febră de cateterism" (cum se spunea altădată), dar chiar un *șoc bacterian endotoxinic,* adesea mortal.

Se apreciază că, deși se folosește un sistem aseptic „închis" de drenaj al urinii, infecțiile urinare prin cateterism vezical formează 30% din infecțiile nozocomiale[17]. Infecțiile se realizează între a 7-a și în a 11-a zi, cu o frecvență de 36,1%; prin măsuri riguroase de asepsie pot fi scăzute la 13,4%[34].

Alți factori favorizanți ai infecțiilor urinare sînt anumite *boli metabolice* (diabet, cistinurie, aldosteronism), precum și stări de rezistență scăzută (hipogammaglobulinemie, corticoterapie). Mai intervin, probabil, și alți factori, ca starea unor mecanisme de apărare: *fagocitoza, imunitatea celulară, răspunsul deficitar în formarea de anticorpi locali,* ca și *în formarea de anticorpi față de antigenul K al Esch. coli*[19]. Starea *pH-ului urinar* favorizează dezvoltarea anumitor bacterii; astfel, alcalinizarea urinii favorizează infecția cu *Proteus*[33].

Stările generale grave, cu retenții urinare (come infecțioase sau de altă natură), paraplegii, paralizii vezicale de cauze variate constituie alte condiții favorizante. La diabetici, infecțiile urinare survin cu o frecvență de 10—20%.

La femei, incidența infecțiilor urinare este mai mare (de 4 ori după unele statistici), ceea ce se explică prin infecția frecventă a uretrei cu bacterii din introitus, de unde se cultivă enterobacterii la 58% din femeile sănătoase[3]. Scurtimea uretrei constituie, de asemenea, un factor favorizant, precum și lipsa de igienă după raporturi sexuale (variate metode preventive încercate nu au dat rezultate perfecte). „Cistita lunii de miere" (honey-moon cystitis) este un exemplu (formă ușoară de cistită).

La bărbați, infecțiile urinare devin mai frecvente *după 50 de ani.*

La copii, infecțiile urinare sînt favorizate de defectele anatomice ale aparatului excretor și de alte cauze, care produc un reflux vezico-ureteral; ele survin cu o frecvență de 1—2% din copii[44].

În *infecțiile descendente, hematogene,* multiplicarea bacteriană începe în interstițiul parenchimului renal și în capilare, propagîndu-se apoi și la tubii renali. Avînd în vedere acest mecanism patogenic și aspectul histologic rezultat, se consideră că termenul de nefrită interstițială nu este cel mai potrivit, deoarece sînt interesați și tubii distali și căile uri-

Scanned with OKEN Scanner

nare superioare, ceea ce face ca termenul de *pielonefrită* să fie cel mai adecvat.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI INFECȚII ASIMPTOMATICE

Manifestările infecțiilor urinare sînt proteiforme, mergînd de la numeroase *infecții asimptomatice* și *forme subclinice*, pînă la *forme severe*, însoțite de bacteriemie de tipul *șocului septic* (bacterian, endotoxinic).

După durată, se deosebesc *pielonefrita acută* și *pielonefrita cronică*, important de stabilit pentru terapeutică.

În general, o infecție urinară începe cu *febră* și *frisoane* puternice (accese febrile), tahicardie, hipotensiune, cefalee, vărsături, stare toxică, mialgii și *tulburări din partea căilor urinare inferioare* (dureri la micțiune, polakiurie, disurie, nicturie).

Adesea, tabloul clinic este necaracteristic, atipic (30—50% din cazuri)[15], intrînd în diagnosticul stărilor febrile de etiologie neprecizată. Diagnosticul clinic inițial poate fi eronat în 50% din cazuri și chiar în 80% din cazuri.

Examenul obiectiv pune în evidență variate simptome și semne (dureri în lojile renale, rinichi palpabil, mărit și dureros, semnul Giordano pozitiv, dureri pe traiectele uretrale, dureri vezicale, prostată mărită și inflamată, uretrită, fistule urinare etc.). Frecvent, în caz de colică renală poate să apară un ileus paralitic.

Infecțiile urinare inferioare se exprimă prin manifestări de *cistită* (disurie, dureri la urinat, durere suprapubiană), sau prin *sindromul uretral acut* (disurie, piurie, polakiurie), fără bacteriurie semnificativă ($\geqslant 10^5$ bacterii/mm^3), care trebuie totuși urmărit și tratat[41].

În 40% din cazuri, infecțiile urinare evoluează subclinic și chiar cu totul inaparent, fiind decelate prin uroculturi și prin alte examene ale urinii.

Bacteriuriile asimptomatice urmărite în timp și netratate au un prognostic rezervat. Astfel, urmărite la eleve pînă la vîrsta adultă, s-a constatat că în cursul sarcinii prezintă bacteriurii în 57% din cazuri, în comparație cu numai 7% la cele care nu au suferit de bacteriurie la vîrsta școlară[10].

Bacteriuriile la vîrstnici se însoțesc de o reducere a duratei de supraviețuire cu 30—50%[11].

Bacteriuriile la gravide trec în pielonefrită acută în 40% din cazuri[21].

DIAGNOSTIC

Se precizează mai întîi dacă este o infecție urinară, apoi etiologia acesteia, sediul infecției și mecanismul de producere (factorii favorizanți și provocanți). În afară de anamneză și de un examen clinic minuțios al întregului organism și al aparatului urinar, se va recurge la mai multe examene de laborator.

Examenul urinii. Acesta este cel mai important și constă din: *examenul microscopic al sedimentului* (citologic și frotiuri colorate), *examenul bacteriologic* și *stabilirea pH-ului*.

Criteriile importante, pentru stabilirea unei pielonefrite, sînt, pe lîngă o bacteriurie de cel puțin 10^5/ml în urina vezicală, prezența de leucociturie importantă, albuminurie și cilindrurie.

Recoltarea corectă a urinii se face fără sondă (sondajul poate provoca frecvent infecții!). După o toaletă genitală minuțioasă, se recoltează urină din jetul de urină normal (din mijlocul jetului). Sondajul vezical prezintă un risc important de infecție și se efectuează numai în cazuri excepționale (comatoși, retenție vezicală). Uneori, se recurge la extragerea urinii din puncție vezicală suprapubiană, recomandată chiar ca metodă curentă de unii autori.

Scanned with OKEN Scanner

Se examinează *urina proaspătă*, transportată imediat la laborator (și lucrată imediat). Cînd acest lucru nu este posibil, urina se păstrează (scurt timp) la frigider. Orice conservare la temperatura camerei duce la multiplicarea germenilor și la falsificarea rezultatului.

Prezența de leucocite în sediment nu este semnificativă pentru diagnostic, ci numai numărul lor peste o anumită limită, stabilit după *metoda Addis-Hamburger*. Depășirea peste un debit de 3 000 leucocite/min. este semnificativă pentru diagnosticul de infecție urinară (pielonefrită). Unii autori consideră că un număr de peste 5 000 de leucocite/ml urină trebuie privit ca patologic, iar după alții, cifre de debit leucocitar orar de peste 300 000 de leucocite/oră, coincid în 92% cu bacteriurii semnificative[15].

Cilindrii leucocitari prezenți în urină au o mare valoare diagnostică. Ei sînt puși în evidență mai bine prin *metoda Lampen* (coloratia oxidazelor sau a peroxidazelor; ultima mai puțin sensibilă, dar mai ușor de realizat)[27]. Leucocituria și proteinuria semicantitativă dau rezultate slabe în diagnosticul infecțiilor urinare, ca și prezența de *celule Sternheimer-Malbin* în urina proaspătă[16].

Examenul bacteriologic al urinii[19] trebuie efectuat nu numai în sensul precizării agentului etiologic (izolare, cultivare și stabilirea sensibilității la antibiotice), dar și printr-o determinare cantitativă: *urocultura cantitativă*. O urină normală poate conține 1 000—10 000 germeni/ml; între 10 000 și 15 000 germeni/ml, există o zonă de incertitudine, privind posibilitatea existenței unei infecții urinare, suspiciune care crește și mai mult, cu cît se apropie de cifra de 100 000 germeni/ml. *O bacteriurie de 100 000 germeni/ml și peste, este semnificativă pentru o infecție urinară*, cu bacili gramnegativi sau cu enterococi. Numărul semnificativ este mai mic pentru stafilococii coagulazonegativi (10^4/ml urină), iar pentru infecții cu *Candida* este semnificativă prezența de 1 000 levuri/ml urină.

Se vor deosebi *bacteriuriile pasagere* de o infecție urinară adevărată (nu există o relație de 100% între bacteriurie și infecție). Evidențierea de *bacteriurie* cu același germen (peste 10^5 bacterii/ml) în *3 eșantioane* succesive de urină devine semnificativă de infecție în aproape 100% din cazurile de *infecție urinară asimptomatică*.

Prin *recoltări seriate de urină*, se poate diferenția segmentul urinar afectat (prostatită, uretrită, cistită).

În ultimii ani[35], s-a arătat că prezența de *bacterii învelite în anticorpi* („antibody-coated") constituie un indicator pentru *bacteriuria de origine renală*, în timp ce bacteriile provenite din segmentele inferioare ale tractului urinar (cistite, uretrite) nu prezintă acești anticorpi „lipiți"[45]. Acest test permite deci diferențierea unei infecții renale (pielonefrită) de o cistită.

Pentru *urocultura cantitativă*, se însămînțează 0,1 ml dintr-o diluție de urină 1/100 și 1/10 000 pe un mediu cu agar-sînge (sau se încorporează în acest mediu). Pentru anaerobi, se folosește inocularea în mediul tioglicolat. După o incubație de o noapte la termostat, se numără coloniile, calculîndu-se apoi numărul de germeni/ml de urină.

Unele tehnici de *urocultură semicantitativă* (metoda amprentei și a ansei calibrate), dau de asemenea rezultate bune[9].

Aprecierea numărului de germeni în urină se poate obține și prin metode mai simple: urină nativă examinată între lamă și lamelă, frotiu colorat cu Gram din urină necentrifugată, cercetarea sedimentului de urină centrifugată.

Izolarea agentului etiologic prin urocultură este indispensabilă, pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru stabilirea etiologiei pielonefritelor și alegerea antibioticului în funcție de antibiogramă, avînd în vedere marea variabilitate a comportării față de antibiotice a bacteriilor din infecțiile urinare.

Stabilirea pH-ului urinar este importantă, deoarece pentru dezvoltarea unor germeni, pH-ul optim este acid (colibacili, uneori streptococi), iar pentru alți germeni este alcalin (Proteus, piocianic etc.). De asemenea, acțiunea unor antibiotice (streptomicină, penicilină, kanamicină) este favorizată de mediul alcalin[6], iar a altor antibiotice (tetraciclină, cicloserină) de mediul acid. Acțiunea altor substanțe antimicrobiene (sulfamide, cloramfenicol, nitrofurani) este variabilă, în funcție de pH-ul urinii.

Puncția-biopsie renală[29] se efectuează uneori în probleme de diagnostic.

Probele funcționale renale (proba concentrației, proba cu roșu-fenol), precum și *determinările de rutină* (uree, creatinină, electroliți) sînt necesare în infecțiile urinare.

Examenele radiologice ale aparatului urinar sînt indispensabile, pentru precizarea structurii și funcției acestuia (anomalii anatomice și funcționale), prezența de calculi, tumori etc. Se pot face radioscopii directe (urografii cu diferite tehnici), la nevoie chiar angiografii renale și retropneumoperitoneu, cistoscopii etc.

Examene uzuale: leucograma, V.S.H.

TRATAMENT

Tratamentul unei infecții urinare trebuie diferințiat în funcție de *agentul etiologic* și de *tipul de infecție urinară* (superioară sau inferioară, asimptomatică, recidivantă, la gravide).

Tratamentul antimicrobian trebuie completat cu *tratarea* sau *îndepărtarea factorilor favorizanți.*

De cînd Kass (în 1965) a definit *bacteriuria semnificativă* prin izolarea unui germen patogen din urină în cultura pură în concentrație de peste 10^5 bacterii/ml de urină (eșantion recoltat corect), s-a putut diferența o infecție urinară adevărată de o urină contaminată. Acest criteriu universal acceptat, a devenit obligatoriu pentru diagnosticul unei infecții urinare. Există și infecții urinare reale, simptomatice sau asimptomatice, în care bacteriuria cantitativă este mai mică de 10^5 bacterii/ml urină și care trebuie urmărite și tratate[41].

Un alt obiectiv important, pentru conduita terapeutică, este de *a se preciza sediul anatomic al infecției:* polul superior al aparatului excretor (rinichi și bazinet) sau polul inferior (vezica urinară și uretra). Diferențierea între o *infecție urinară superioară* și *una inferioară* este importantă pentru intensitatea și durata tratamentului antimicrobian: pentru cele superioare este necesar un tratament prelungit, în timp ce infecțiile urinare inferioare se pretează la un tratament mai scurt chiar „minutat", în doză unică.

Criteriile de diferențiere nu sînt însă atît de nete. Pentru o *infecție urinară superioară* (pielonefrită) pledează prezența de frisoane, febră și dureri în lojile lombare. Există, însă pielonefrite, mai ales cele cronice, care evoluează asimptomatic. La aceste simptome, se adaugă un sediment urinar cu cilindri leucocitari și hematii, probe funcționale renale alterate, defecțiuni anatomice ale rinichiului, bazinetului și ureterelor (dovedite radiologic).

Infecțiile urinare inferioare se exprimă prin dureri suprapubiene, disurie, polakiurie și usturimi uretrale (uretro-cistite, sindrom uretral acut cu disurie-piurie). Agenții cauzali sînt bacterii sau Chlamydia.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LIX

Sensibilitatea germenilor din infecții urinare (în procente)[18]
(orientativ)

	Ampicilină	Cefalotină	Carbenicilină	Cloramfenicol	Gentamicină	Tetraciclină	Colistină	Nitrofurantoină	Acid nalidixic	Cotrimoxazol	Sulfamide
Escherichia coli	75	80	70	80	95	70	80	90	90	95	50
Proteus spp.	45	55	70	75	75	30	5	50	85	95	80
Pseudomonas aeruginosa	5	0	50	25	98	5	85	20	35	20	15
Streptococcus faecalis	85	40	50	75	70	40	0	90	0	40	30
Staph. aureus	55	85	20	75	95	55	0	90	5	70	50
Enterobacter-Klebsiella	60	50	30	65	98	55	70	60	80	50	20
Achromobacter	60	45	65	65	90	55			85		

Un criteriu de laborator de diferențiere constă din punerea în evidență de „anticorpi lipiți" (de bacterii) prin tehnica imunofluorescenței indirecte (incubarea sedimentului urinar cu globulină anti-umană marcată cu fluoresceină). Un rezultat pozitiv pledează pentru o infecție superioară, dar anticorpii apar după 1—2 săptămîni (reacții fals negative la început).

TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE SUPERIOARE

(pielonefrita acută)

Medicația antimicrobiană trebuie aleasă, în funcție de *sensibilitatea la antibiotice* a germenului respectiv (tabelul LIX). Pînă la această precizare, se administrează la început aproape totdeauna o *sulfamidă (Sulfametin, Neoxazol, Sulfafenazol)* sau, mai bine, *cotrimoxazol (Tagremin,* Biseptol), care s-a arătat net superior sulfamidelor. Majoritatea bacililor gramnegativi, agenți ai infecțiilor urinare, s-au arătat foarte sensibili la *cotrimoxazol* (cu excepția tulpinilor de piocianic), obținîndu-se o proporție de vindecări de 85%, 73% sau chiar 92%. *Doza* zilnică de *cotrimoxazol**, la adult, este de 2 tablete× 2/zi, timp de 10—14 zile. La copil, doza este de 6 mg trimetoprim/kilocorp/zi. Produsul este bine tolerat (uneori, disconfort digestiv, erupții alergice). Nu se administrează în caz de sarcină și nici la persoane sensibilizate la sulfamide.

Dintre *sulfamide,* se alege fie o sulfamidă de concentrație mare urinară și cu eliminare rapidă, ca *sulfizoxazolul* (*Neoxazol,* Gantrisin), fie o sulfamidă cu eliminare lentă[38] ca: *sulfametoxidiazina* (*Sulfametin,* Bayrena, Dulana) sau *sulfadimetoxina* (Madribon), în doză de 1 g (2 tablete), în prima zi, apoi 0,5 g/zi în zilele următoare. În același scop, se mai pot folosi sulfamide cu eliminare mijlocie: *sulfametoxazol* (Gantanon), *sulfamoxol* (Sulfono), *sulfafenazol* (*Sulfafenazol,* Orisul). Sulfamidele sînt mai ușor de administrat și au cost redus.

Dintre celelalte chimioterapice (vezi cap. 8), se mai folosesc, cu bune rezultate (în funcție de sensibilitatea germenilor): *nitrofurantoina (Nitrofurantoin)* și *acidul nalidixic (Acid nalidixic,* Negram, Nevigramon).

Acidul nalidixic produce concentrații bune urinare și dă rezultate excelente; doza la adult, este de 4 g/zi, în cazurile de infecție acută, și 2 g/zi pentru tratamentul de durată; doza

* Un comprimat conține 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim.

Scanned with OKEN Scanner

la copil, este de 25—50 mg/kilocorp/zi, în 4 prize. Dezavantajul acidului nalidixic: instalare rapidă a rezistenței microbiene.

Deosebit de activi sînt *derivații fluorați de chinolone*, ca *ofloxacina* și *ciprofloxacina*, care se administrează în 2 prize de 50 mg la 12 ore.

Aplicarea unei *scheme terapeutice inițiale* cu unul din chimioterapicele citate dă rezultate bune în peste 70% din cazuri; după 2—3 zile, pe baza germenului izolat și a efectuării antibiogramei, se va menține schema începută sau se va recurge la unul din antibioticele la care germenul izolat se arată sensibil.

Dintre antibiotice s-au dovedit utile: *ampicilina, kanamicina, carbenicilina, colistina, cefalotina, gentamicina*. Dintre antibioticele cu spectru larg sînt mai adecvate *tetraciclinele*. Cloramfenicolul nu este indicat, deoarece se elimină prin urină, în mare parte, sub formă inactivă. *Doxiciclina* este indicată în infecții cu *Chlamydia*[41].

Infecțiile urinare nozocomiale, survenite în spital (prin cateterisme, explorări), sînt provocate de bacterii rezistente la antibioticele uzuale. În astfel de cazuri, este strict indicată antibiograma și se recurge, preferențial, la: *carbenicilină, ticarcilină, aminoglicozide, ureidopeniciline (azlocilină, mezlocilină), cefalosporine, chinolone* de generația a 3-a *(fluorochinolone)*[47].

În cazul administrării de *acid nalidixic, nitrofurantoină* sau *metenamină*, este necesar un *pH urinar acid*, pentru o activitate antibacteriană maximă (acidifierea urinei prin administrarea de vitamină C sau de clorură de amoniu).

Durata tratamentului în infecții acute este de 10—14 zile. Tratamente prelungite, la 3—6 săptămîni, nu au dat rezultate mai bune[7, 27, 42]. Insuccesele terapeutice se tratează în continuare prin cure repetate și cu schimbarea antibioticului, după chimiosensibilitatea germenului.

TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE INFERIOARE

Din 1978, numeroase cercetări au demonstrat că, în acest tip de infecții, tratamentul cu *o singură doză* (maximă) de antibiotice se obțin vindecări într-un procent similar cu tratamentul uzual de 10—14 zile. Se pot folosi, în acest scop, *o doză unică*, administrată odată, de *amoxicilină* (3 g, pe cale orală) sau de *cotrimoxazol* (480 mg trimetoprim și 2 400 mg sulfametoxazol)[12, 13, 22, 23]. În acest mod, s-au obținut vindecări în 90—100% din cazuri. În același scop, și cu aceleași rezultate bune, se mai pot administra: *gentamicină* (120 mg i.m.) sau *cefalotină* (3 g oral) sau *ampicilină* (4 g oral).

Tratamentul cu o singură doză de antibiotic nu dă rezultate bune în infecțiile urinare înalte. Un rezultat negativ cu o singură doză, într-o infecție urinară, pledează pentru o infecție superioară și poate constitui astfel un criteriu de diferențiere. Posibilitatea de a vindeca o infecție urinară, cu un tratament antimicrobian, constînd dintr-o doză unică, este infinit preferabil, atît economic, cît și pentru comoditatea bolnavului, în comparație cu un tratament lung de 10 zile.

Bacteriuriile asimptomatice trebuie tratate cu atenție, mai ales la copii și gravide, deoarece prezintă riscul dezvoltării unei pielonefrite cronice, mai ales cînd se asociază cu uropatii.

TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE LA GRAVIDE[21]

Se recomandă un tratament antimicrobian de 7—14 zile cu o penicilină cu spectru larg, ca: *ampicilină, amoxicilină, carbenicilină, ureidope-*

Scanned with OKEN Scanner

*niciline, clavulanat de K+amoxicilină**, sau cu o *cefalosporină*.

În *bacteriuriile asimptomatice*, tratamentul este același sau cu *sulfamide* (cu excepția perioadei prenatale) sau cu *nitrofurantoină* sau cu *mandelat de metenamină*.

Cercetări recente au demonstrat rezultate similare cu *tratamentul cu o singură doză* de: *ampicilină* (4 g) sau *amoxicilină* (3 g) sau *sulfisoxazol* (2 g) sau *cefalexină* (3 g)[21]. În caz de recidive frecvente, se administrează zilnic, pînă la naștere, *nitrofurantoină* (50—100 mg/zi).

Sînt *contraindicate la gravide:* tetraciclinele, cotrimoxazolul, aminoglicozidele.

TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE RECIDIVANTE ȘI CRONICE[7]

În afară de *corectarea factorilor favorizanți*, tratamentul antimicrobian trebuie să se adapteze germenilor izolați și antibiogramei, făcîndu-se controale bacteriologice repetate.

După soluționarea cu succes a episodului acut, cu o terapie adecvată de 7—10 zile, se recurge la o *chimioprofilaxie de durată* (mai multe luni), de regulă cu *nitrofurantoină* (50—100 mg/zi, la adult) sau cu *cotrimoxazol* (1 tabletă/zi).

Tratamentul trebuie completat cu: medicații simptomatice, reechilibrare hidroelectrolitică, oxigen, vitamine, sub control zilnic al funcției renale. Un regim alimentar alternativ, acid și alcalin, poate fi util. Este indispensabil să fie rezolvat factorul care întreține infecția, prin obstruarea fluxului urinar (calculi, stricturi uretrale, defecte anatomice), printr-un *tratament urologic* sau prin *tratamentul infecțiilor genitale*. Medicația unei bune diureze, prin hidratarea corespunzătoare și combaterea constipației, prin laxative sau modificarea florei intestinale, prin bacili lactici, constituie tratamente adjuvante utile. Cu toate posibilitățile terapeutice actuale, pielonefritele cronice nu pot fi vindecate decît în proporție de 70—75%.

PROFILAXIE

În primul rînd, trebuie prevenite *infecțiile urinare iatrogene*, și anume: evitarea infectării vezicii urinare prin cateterisme inutile sau intempestive; cele absolut necesare se vor efectua cu toate precauțiile, instilînd intravezical soluție de kanamicină (100 mg) sau clorhexidină 0,02%, sau 50 ml soluție 2% de povidone-iodine, imediat înainte de scoaterea cateterului. Se reduce astfel infecția la 4%, față de 28% la grupul de control[46].

Asigurarea unei bune diureze, prin absorbția suficientă de apă, poate ajuta la prevenirea pielonefritei, împiedicînd concentrarea bacteriilor în urină și favorizînd eliminarea lor. Astfel, metode mai vechi ca ceaiul de orz și o diureză abundentă, pot fi la fel de eficace ca ultimul și cel mai scump antibiotic[51].

Igiena intimă a femei și a vieții sexuale, în general, constituie un factor natural de profilaxie.

Chimioprofilaxie. În cazuri de infecții recidivante sau de reinfecții greu de controlat prin mijloace naturale, se poate recurge la o chimioprofilaxie de durată. Rezultate bune s-au obținut cu unul din următoarele chimioterapice[4, 20, 43, 48]:

— *nitrofurantoină*, în doză de 50—100 mg/zi, la adult, luată în fiecare seară, timp de luni de zile (fără efecte secundare);

— *cotrimoxazol*, 1 tabletă/zi, luat regulat, vreme îndelungată, s-a dovedit de asemenea foarte eficace.

Rezultate mai puțin bune s-au obținut cu *sulfamide* sau cu *mandelatul de metenamină* (Mandelamine),

** Amoxicilină+clavulanat de potasiu* (în produsul Augmentin).

Scanned with OKEN Scanner

2 g/zi+acid scorbic 2 g/zi, pentru acidifierea urinii[20]. Folosind mandelatul de metenamină, 1 g la 6 ore și clorură de amoniu 1 g la 6 ore, s-au obținut rezultate foarte bune (86% protecție), la pacienți cu vezica neurogenă[24].

BIBLIOGRAFIE

1. ANDRIOLE, V. T., EPSTEIN, F. H. — Prevention of Pyelonephritis by Water Diuresis, *J. Clin. Invest.*, 1965, *44*, 73.
2. ABDOU, M. — Harnwegsinfektionen, *Münch. med. Wschr.*, 1977, *119*, 837.
3. BAILEY, R. și colab. — Urinary-tract Infection in Nonpregnant Women, *Lancet*, 1973, *II*, 275.
4. BAILEY, R. și colab. — Prevention of Urinary Tract Infections with a Low Dose of Nitrofurantoin, *Lancet*, 1971, *II*, 1 112.
5. BREHM, R., JANISCH, H. — Entstehung, Prophylaxie und Therapie der Harnwegsinfektionen nach gynäkologischen Operationen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, *47*, 2 155.
6. BRUMFITT, W., PERCIVAL, A. — Use of pH in Urinary Infection Therapy, *Lancet*, 1962, *I*, 186.
7. CĂRUNTU, FL. și colab. — Infecții urinare recidivante și cronice. Atitudinea de diagnostic și terapie, *Viața med.*, 1978, *3*, 113.
8. CĂRUNTU, FL. — Importanța clinică, epidemiologică și aspecte de laborator în infecțiile urinare, *Viața med.*, 1968, *8*, 527.
9. CĂRUNTU, FL., HAGIESCU, L. — Infecțiile urinare. Studiul comparativ a 9 metode de laborator clinic, *Viața* med., 1968, *15*, 1 037.
10. DAVISON, J. și colab. — The Effect of Covert Bacteriuria in School-girls on Renal Function at 18 Years and during Pregnancy, *Lancet*, 1984, *II*, 651.
11. DONTAS A. și colab. — Bacteriuria and Survival in Old Age, *New Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 939.
12. DUBI, J. și colab. — Traitement de l'infection urinaire par une dose unique de cotrimoxazole, *Schweiz. med. Wschr.*, 1982, *112*, 90.
13. FANG, L. și colab. — Efficacy of Single Dose and Conventional Amoxycillin Therapy in Urinary Tract Infection, *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 413.
14. FISCHER, R. și colab. — Langzeitbehandlung der chronischen Pyelonephritis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, *45*, 2 065.
15. FAIRLEY, K., BARRACLOUGH, M. — Leucocyte Excretion Rate as Screening Test of Bacteriuria, *Lancet*, 1967, *3*, 420.
16. FROHMÜLLER, H. — Die Pielonephritis aus der Sicht des Urologen, *Münch. med. Wschr.*, 1968, *40*, 2 249.
17. GARIBALDI, R. și colab. — Meatal Colonization and Catheter Associated Bacteriuria, *New Engl. J. Med.*, 1980, *303*, 316.
18. GAYER, J. — Die Therapie der Pyelonephritis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1977, *102*, 834.
19. HANSON, L. — Host-parasite Relationships in Urinary Tract infections, *J. infect. Dis.*, 1973, *127*, 726.
20. HARDING, G., ROLAND, A. — A Controlled Study of Antimicrobial Prophylaxis of Recurrent Urinary Infection in Women, *New Engl. J. Med.*, 1974, *291*, 597.
21. HIRSCH, H. A. — Harninfektionen in der Schwangerschaft, *Dtsch. med. Wschr.*, 1987, *112*, 45.
22. HUSSAIN, Z. și colab. — Einmaltherapie mit Gentamicin und gleichzeitige Lokalization von Harnvegsinfekten, *Dtsch. med. Wschr.*, 1981, *106*, 1 420.
23. KLEINSCHMIDT, K. și colab. — Einmaltherapie der akuten Zystitis der Frau, *Dtsch. med. Wschr.*, 1983, *108*, 1 837.
24. KEVORKIAN, C. G. și colab. — Methenamine mandelate with Acidification: an Effective Urinary Antiseptic in Patients with Neurogenic Bladder, *Mayo. Clin. Proc.*, 1984, *59*, 253.
25. KALMANZON, G., GUZE, L. — Role of Protoplasts in Pathogenesis of Pyelonefritis, *J. Amer. med. Ass.*, 1964, *190*, 1 107.
26. KESSNER, D., FLOREY, CH. — Mortality Trends for Acute and Chronic Nephritis and Infections of Kidney, *Lancet*, 1967, *II*, 979.
27. KINCAID, S., FAIRLEY, K. — Controlled Trial Comparing Effect of two and six Weeks Treatment in Reccurrent Urinary Tract Infection, *Brit. Med. J.*, 1969, *2*, 145.
28. LABRAM, C. — Le risque infectieux du cathétérisme uretral explorateur, *Concours méd.*, 1966, *300*.
29. LAFEBRE, P. — La ponction-biopsie renale, *Rev. méd. Liège*, 1961, *12*, 346.
30. MARTIN, W. J. și colab. — Infections of Urinary Tract, *Proc. Mayo Clin.*, 1959, *76*, 123.
31. MOND, N. C. și colab. — Presentation, Diagnosis and Treatment of Urinary Tract in General Practice, *Lancet*, 1965, *I*, 514.

Scanned with OKEN Scanner

28

DIAREEA ACUTĂ INFECȚIOASĂ

(Boala diareică acută. Enterocolite acute infecțioase)

Diareea acută de etiologie infecțioasă este un sindrom, caracterizat: e t i o l o g i c, printr-o mare diversitate de germeni (bacterii, virusuri, protozoare și, uneori, fungi); c l i n i c, prin scaune apoase frecvente, însoțite de grade variate de deshidratare, febră și uneori vărsături; e p i d e m i o l o g i c, printr-o mare răspîndire pe întregul glob.

Infecțiile intestinale alcătuiesc una din marile probleme de sănătate a lumii, iar pentru țările din zonele calde reprezintă o problemă majoră de morbiditate și mortalitate. Fără a menaja vreo grupă de vîrstă, enterocolitele acute infecțioase se înscriu, în primul rînd, printre afecțiunile cele mai frecvente ale sugarului și ale copilului mic. După unele aprecieri, 70% din copii pînă la vîrsta de 1 an suferă de enterocolite. Diareea acută infantilă omoară, în fiecare an, aproximativ 5 000 000 de copii pe glob. După unele statistici, 90% din mortalitatea prin infecțiile enterice este dată de sugari și de copii pînă la 5 ani. Infecțiile intestinale alcătuiesc astfel un *factor important al mortalității infantile* (de ex., în Brazilia 35%)[26].

S-au obținut progrese în ultimii 10 ani în *identificarea etiologică,* trecîndu-se de la o cifră de 25% la 80% din totalul bolilor diareice, în prezent[29] (evident, în funcție de un bun laborator bacteriologic). Boala diareică acută formează un ansamblu unitar, terapia fundamentală fiind similară pentru toate aceste boli, ca și profilaxia (în linii mari).

Terapeutic, introducerea terapiei cu glucoză și electroliți *pe cale orală* a dus la scăderea mortalității în țările cu mai puține posibilități tehnice.

Au apărut *noi probleme* în epidemiologia și terapia acestor infecții. Astfel, ca urmare a enormei dezvoltări a circulației de oameni între țări și continente, s-a favorizat răspîndirea pe plan mondial a agenților patogeni. A apărut astfel o patologie nouă, *diareea turiștilor (diarrhea of travelers, turista)*[12, 32], prin care se

Scanned with OKEN Scanner

desemnează enterocolitele acute infecțioase survenite la turiști, cu flora enteropatogenă a zonelor vizitate (serotipuri de Esch. coli, diverse enterobacterii, Giardia etc.; vezi tabelul LX). Este posibil ca flora naturală a intestinului să fie perturbată prin schimbarea dietei și favorizarea dezvoltării unor bacterii condiționat sau slab patogene, întîlnite în țările vizitate. În problema infecțiilor intestinale, întregul glob poate deveni, tot mai mult, un complex epidemiologic solidar, ceea ce face și mai stringentă o cooperare internațională pentru cunoașterea și profilaxia acestor infecții.

Gastroenterocolitele virale sînt recunoscute astăzi ca deținînd un rol important, mai ales în etiologia diareilor la copilul mic.

Diareile induse de antibiotice[21] au complicat și mai mult problema enterocolitelor infecțioase prin:

TABELUL LX

Agenți etiologici în diareea turiștilor
(în parte după Sack)[29]

Agent	*Frecvența* (%)
Escherichia coli (tulpini ETEC, EIEC, EPEC)	51—70
Shigella *Salmonella* *Virusuri* (rotavirusuri)	10—20
Stafilococi (enterotoxici)	Variabil
Giardia lamblia (intestinalis)	Variabil
Entamoeba histolytica	Variabil
Necunoscut	20—30

— apariția de tulpini de *enterobacterii rezistente la antibiotice* și perspectiva îngrijorătoare a transmiterii rezistenței microbiene la antibiotice, prin factorul de rezistență extracromozomială („R"), nu numai la membrii aceleiași specii, dar și la alte specii (cazul enterobacteriaceelor);

— crearea de *disbacterioze postantibiotice*, uneori destul de severe.

PROBLEME DE NOMENCLATURĂ

Capitolul infecțiilor enterice s-a caracterizat mult timp printr-o terminologie neunitară pe plan internațional, ceea ce a îngreuiat o clasificare uniformă și posibilitatea de comparație între țări. Astfel, în practică, precum și în unele cărți mai vechi, s-a folosit o nomenclatură foarte „pestriță", bazată pe elemente tradiționale, depășite de progresul actual de specialitate, îndeosebi în patologia infantilă. Citățm cîțiva din acești (vechi) termeni: tulburări acute de digestie și nutriție (cuprinzînd diareea infecțioasă și cea neinfecțioasă); diaree de vară; dispepsie (pentru a desemna și diareea infecțioasă); toxicoză (pentru a exprima forma toxică de diaree cu tulburări mari hidroelectrolitice). La adult, apar, de asemenea, variați termeni, ca: gastrită acută, gastroenterocolită acută, enterocolită acută, enterocolită dizenteriformă (termen ambiguu, în care se cuprinde atît dizenteria tipică — Shigellosis — cît și diareea de alte etiologii).

În ultimul timp, pentru o abordare unitară, se folosește termenul de *diaree infecțioasă acută* sau *boală diareică infecțioasă acută*.

Acest mod de a vedea nu trebuie însă să împiedice efortul pentru un diagnostic etiologic, elucidarea etiologiei devenind astăzi posibilă pînă la 70—80% din totalul cazurilor[23, 29] și fiind indispensabilă pentru diagnosticul unor boli diareice de mare importanță epidemiologică, pentru tratament și aplicarea unei profilaxii specifice.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIE

În etiologia enterocolitelor acute infecțioase, sînt implicați variați agenți patogeni: *bacterii, virusuri, protozoare* și, uneori, *fungi* (tabelul LXI).

Spectrul etiologic al acestor afecțiuni prezintă variații geografice, în funcție de răspîndirea pe glob a agenților patogeni, precum și particularități, în legătură cu vîrsta celor afectați.

Bacterii. Etiologia bacteriană este cea mai bine cunoscută (și poate și cea mai comună), la care participă 11 genuri bacteriene (prezentate în tabelul LXI în ordine alfabetică și nu în ordinea importanței lor).

Rolul etiologic al unor genuri, ca: *Salmonella, Shigella* și *Escherichia* este bine cunoscut (vezi cap. *78, 81, 84, 85*).

Mai puțin precizat este rolul unor bacterii cu patogenitate enterală redusă, probabil condiționat patogene, cum sînt speciile din genurile: *Alcalescens, Arizona, Providencia, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas.* Rolul etiologic al acestora pare să fie condiționat mai mult de masivitatea dozei infectante sau de rezistența scăzută a organismului-gazdă (imaturi, distrofici, persoane debile). Serotipurile aparținînd genului *Klebsiella* se întîlnesc în etiologia enterocolitelor infantile, ca rezultat, mai ales, al unor infecții intraspitalicești sau al unui microbism selectat prin antibiotice (dismicrobisme postantibiotice)[31].

Vibrionii neaglutinabili (NAG= non-agglutinable vibrios, vibrioni neholerici) au un rol major în etiologia enterocolitelor acute, mai ales în zonele endemice de holeră[37], dar și în alte teritorii ale lumii, prin import din zonele endemice în toate țările (transport prin călători)[19]. Boala diareică datorită unui vibrion halofilic *Vibrio parahaemolyticus* apare sporadic sau în epidemii (toxiinfecții alimentare).

Pentru anumite zone (Asia de Sud-Est, Africa) și pentru călătorii sosiți din țările cu endemie de holeră, se impune vigilența unui diagnostic etiologic rapid și corect în cazurile de diaree.

Bacteriile aparținînd genului *Campylobacter* (fost Vibrio), cu speciile *C. jejuni* și *C. coli* constituie o cauză importantă a bolii diareice în toate țările și la toate vîrstele, determinînd 5—15% din cazurile de diaree (vezi cap. *85*).

Tot atît de important este și rolul *Esch. coli,* cu tulpini enterotoxice, enteropatogene și invazive în etiologia bolii diareice la copiii mici și la turiști (vezi cap. *84*).

Variate specii din genul *Clostridium (Cl. perfringens, Cl. difficile, Cl. butyricum, Cl. bifermentans)* intervin în etiologia enterocolitelor acute, dintre care unele cu aspect *necrozant*[15, 40] sau *pseudomembranos.* Rolul acestor anaerobi în etiologia enterocolitelor pare să fie mult mai mare decît se crede (nu sînt cercetate suficient). În Anglia, *Cl. perfringens* participă cu 30—40% în etiologia toxiinfecțiilor alimentare. Rolul *Cl. botulinum* este bine cunoscut (vezi cap. *82*).

Stafilococii patogeni (enterotoxici) intervin, probabil, cu o mare frecvență în etiologia gastroenterocolitelor infantile, mai ales prin contaminarea laptelui și a produselor lactate. Ei intervin și în stările de „dismicrobism" intestinal după antibiotice, inclusiv tabloul sever de enterocolită stafilococică postantibiotice (de tip uneori holeriform).

Rolul altor bacterii (*Bacillus cereus,* în toxiinfecții alimentare; *Yersinia enterocolitica,* vezi cap. 90; *Aeromonas hydrophila*[14], *Plesiomonas*[7]), deși mai puțin cunoscut, se conside-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXI

Agenți etiologici în diareea infecțioasă

Agentul cauzal		Incidență	Tablou clinic
Genul	Specia		
1	2	3	4
A. Bacterii			
Aeromonas	*A. hydrophila*	Rar (zonal)	Enterocolite
Bacillus	*B. cereus*	Rar	Tablou de toxiinfecție alimentară
Campylobacter	*C. jejuni* C. coli	5—15% din cazurile de diaree	Enterocolite (zoonoze)
Clostridium	*Cl. perfringens*	Relativ (după zone)	Toxiinfecții alimentare Enterită necrotică (uneori)
	Cl. botulinum	Rar diaree	Botulism
	Cl. difficile	3—5% din cazurile de diaree	Enterocolite în cămine, spitale
Escherichia	*E. coli* Tulpini: ETEC, EIEC, EPEC	Incidență mare la sugari și copii mici Patologie geografică În diareea turiștilor (40—60%)	
Plesiomonas	*Pl. shigelloides*	Rar	Enterocolite
Salmonella	Peste 2 100 serotipuri (specii)	Incidență mare pe plan mondial	Enterocolite Toxiinfecții alimentare Boli sistemice cu diaree (tip tifoidic)
Shigella	*Sh. dysenteriae (Sh. shigae, Sh. schmitzii, Sh. large-sachsii)* *Sh. flexneri* *Sh. boydii* *Sh. sonnei*	Incidență mare pe plan mondial Procentual, variabil după regiuni	Dizenteria bacteriană (Shigellosis) Forme clinice variate; unele atipice (enterocolită banală)
Staphylococcus	*Staph. aureus*	Frecvent	Tulpini enterotoxice Tablou de toxiinfecție alimentară
Vibrio	*V. cholerae*	Asia de Sud-Est Africa	Holera
	Vibrio neaglutinabili (NAG)	Rar	Enterocolită
	Vibrio grup F (EF — 6)	Rar	Enterocolită
	Vibrio parahaemolyticus	Rar	Enterocolită
Yersinia	*Y. enterocolitica*	Variabil (după zone geografice)	Zoonoză Tablou de enterocolită sau limfadenită mezenterică
B. Virusuri			
Rotavirusuri	Cel puțin 4 serotipuri	Agent etiologic major al enterocolitelor infantile	Gastroenterocolita de iarnă
Virus Norwalk	3 serotipuri	Relativ frecvent (copii)	Epidemii de iarnă (gastroenterite)

Scanned with OKEN Scanner

Continuare tabelul LXI

1	2	3	4
Calicivirusuri		Neprecizat	
Coronavirusuri			Gastroenterite
Adenovirusuri	Variate serotipuri	Neprecizat	Gastroenterite Limfadenită mezenterică acută
Enterovirusuri	*Coxsackie* (serotipuri A_{17}, A_{20}, B_2) *ECHO* (serotipuri: 2, 9, 11, 16)	Variabil după zone. Sezon: vara, toamna	Diaree ușoară
C. **Protozoare**			
Entamoeba	*Entamoeba histolytica*	Incidență mare în zonele calde (10% din populația globului)	Dizenteria amibiană
Giardia	*Giardia lamblia*	Prevalență mare (1—30% din populație)	Giardioza
Balantidium	*Balantidium coli*	Variabil	Enterocolite
Blastocystis	*B. hominis*	Neprecizat	Enterocolite
Cryptosporidium	*Cryptosporidium*	La imunocompromiși (SIDA etc.) Diareea turiștilor	Oportunist Criptosporodioza
D. **Fungi**			
Candida	*Candida albicans*	Variabil	Enterocolite post-antibiotice

ră că este mai important decît s-a crezut în etiologia unor diarei severe.

Virusuri. Rolul virusurilor în etiologia enteritelor și a gastroenteritelor acute, mai ales infantile, a fost confirmat în mod neîndoielnic prin cercetările din ultimii ani.

Virusurile implicate sînt: *rotavirusuri, astrovirusuri, virusul Norwalk,* unele *coronavirusuri, enterovirusuri, adenovirusuri* și *calicivirusuri* (vezi și cap. *29*). Noțiunea de enterită virală sau de gastroenterită virală apare tot mai frecvent, este adevărat însă cu mult mai puțin în diagnosticul practic, de rutină, decît în rezultatele unor studii speciale epidemiologice și virusologice.

Protozoare. Acestea dețin, de asemenea, un rol important în etiologia bolilor diareice. Este suficient de amintit *Entamoeba histolytica,* agent al dizenteriei amibiene (10% din populația globului), frecvența considerabilă a infestării populației cu *Giardia,* precum și rolul altor protozoare ca *Balantidium* și *Blastocystis*[27]. *Cryptosporidium* apare pe un prim plan ca agent oportunist în diareea, care survine la persoanele cu imunitate compromisă (SIDA)[16].

Fungi. Proliferarea de *Candida* în intestin poate să fie responsabilă pentru determinarea de diaree, mai ales la pacienți cu imunodepresie sau după tratamente antimicrobiene prelungite[18].

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIE

Infecțiile tractului digestiv (gastro-entero-colonice) acționează asupra organismului în mod complex, în funcție de patogenitatea agenților respectivi și de particularitățile organismului infectat (vîrstă, stare de nutriție, reactivitate, status imunologic)[35].

Agenții patogeni și toxinele lor își manifestă acțiunea atît local, cît și general, prin producerea de *dezechilibre hidroelectrolitice, tulburări umorale, circulatorii* (insuficiența circulatorie, șoc infecțios) și *nervoase* (stare de toxemie, „neurotoxicoză"). Aceste tulburări apar în grade variate, fiind realizate la maximum în enterocolita nou-născuților și sugarilor, în holeră și în unele toxiinfecții alimentare severe (cholera nostras). Recunoașterea lor și a mecanismelor patogenice responsabile prezintă o mare importanță terapeutică, deoarece *terapia patogenică și simptomatică este tot atît de importantă pentru salvarea bolnavilor, ca și terapia etiologică, și deseori primordială.*

Pentru a se produce boala diareică, este necesar ca agentul patogen să ajungă în intestin, să se fixeze acolo (aderența de mucoasă) și să se multiplice (colonizarea intestinului)[7]. Ca *factori de apărare,* organismul dispune de: aciditatea gastrică (anaciditatea favorizează infecția), integritatea mucoasei intestinale, secreția locală de IgA, existența unei microflore normale. Prin depășirea acestor bariere, bacteriile ajunse în intestin se fixează de mucoasa intestinală prin *fimbrii* și *pili,* structuri filamentoase la suprafața bacteriilor, deținătoare de *adezine* (proteine cu rol de fixare).

În etapa următoare, bacteriile sau alți germeni patogeni (virusuri, fungi, protozoare) *se multiplică,* populînd intestinul, și acționează prin unul din următoarele mecanisme[23]:

— producția de enterotoxine;
— infiltrația invazivă a mucoasei intestinale, provocînd leziuni;
— producerea de citotoxine (fără invazie).

1. Diareea de tip enterotoxinic. Este determinată mai ales de următoarele bacterii patogene, secretoare de enterotoxine: *Escherichia coli* (tulpinile enterotoxigene=ETEC), *Vibrio cholerae, Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus.*

În diareea de tip enterotoxinic, bacteriile respective colonizează intestinul subțire, dar nu pătrund în mucoasă și nu provoacă leziuni distructive. Acțiunea patogenică se exercită prin secreția de *enterotoxină,* care determină hipersecreția prin mucoasă (doar ușor inflamată) în cantități mari (uneori 1 litru/oră) a unui lichid asemănător plasmei (dar cu o concentrație medie de bicarbonat de 2 ori mai mare și de potasiu de 5 ori mai mare), determinînd o diaree extrem de severă, cu deshidratare consecutivă și dezechilibru electrolitic: pierderea de Na, K și Ca (prin diaree) și Cl (prin vărsături).

Clinic, aceste pierderi se exprimă prin: astenie intensă, hipotonie și slăbiciune musculară (paralizie metabolică), afectarea miocardului (modificări ale EKG), uneori tetanie (pierderea de calciu). Pierderea hidrică contribuie la agravarea insuficienței circulatorii (șoc hipovolemic). Pe plan umoral, se constată acidoza, hiperazotemie.

În acest sens, acționează atît tulpinile enterotoxigene de *Esch. coli* (ETEC), cît și *vibrionul holeric* prin enterotoxina lui (vezi cap. 86). Enterotoxina, fără a leza în mod deosebit mucoasa, stimulează formarea de adenalat-ciclază, cu creșterea de adenozin-monofosfat-ciclic (AMP-ciclic), care declanșează hipersecreția de lichid izotonic în lumenul intestinal, urmată de diaree apoasă și deshidra-

Scanned with OKEN Scanner

tare consecutivă. În mod similar, acționează și enterotoxina stafilococică (termostabilă, nu se distruge prin fierberea alimentelor).

Formele clinice variază de la cele mai ușoare (diareea turiștilor), pînă la forme severe cu potențial letal (la nou-născuți și sugari, diaree holeriformă).

2. **Diareea de tip invaziv local.** Se caracterizează prin *multiplicarea* și *pătrunderea agenților patogeni* respectivi *în mucoasa intestinală,* unde determină *leziuni distructive* de intensitate variabilă, deseori sîngerînde. Localizările preferențiale sînt colonul, sigmoidul, rectul. În acest tip de diaree, pierderile de lichid intestinal sînt mai puțin intense, ca în diareea de tip enterotoxinic, dar leziunile mucoasei sînt mult mai supărătoare și se pot croniciza. Tipul reprezentativ este *dizenteria bacteriană (Shigellosis).* Diaree de același tip sînt provocate și de *Salmonella* spp., *Campylobacter, Yersinia* și alte bacterii.

Unele specii de salmonele provoacă *boli diareice cu potențial invaziv sistemic* (bacteriemie, septicemie), prin pătrunderea acestora în sistemul limfatic și în sînge, plecînd de la nivelul leziunilor distructive intestinale. Astfel de tablouri clinice se realizează în unele toxiinfecții alimentare și în febra tifoidă și febrele paratifoide[35].

Tabloul lezional provocat de *virusuri* se încadrează tot în tipul invaziv de diaree, fiind afectat numai intestinul subțire în diferitele lui segmente, cu aspect de inflamație și alterarea epiteliului și vilozităților mucoasei. Modificările survenite prin creșterea permeabilizării mucoasei, determină un flux lichidian cu electroliți în intestin, cu dezechilibru hidroelectrolitic, iar leziunile intestinale se pot complica cu suprainfecții bacteriene.

Protozoarele patogene (Entamoeba, Giardia, Balantidium) provoacă, de asemenea, leziuni distructive ale mucoasei intestinale, în diferitele lui segmente. Un exemplu îl constituie *dizenteria amibiană,* cu leziuni uneori profunde ale mucoasei (ulcerații în butonieră).

3. **Diareea prin citotoxine.** În acest mecanism, intervine producția de *citotoxine,* care lezează mucoasa intestinală, determinînd eroziuni și chiar necroze, *enterocolita necrotică,* tablou realizat adesea de *Clostridium difficile*[3] (vezi pag. 464—465).

TABLOU CLINIC

În funcție de diversitatea agenților patogeni și a mecanismelor patogenice expuse, se realizează *tablouri clinice variate.* Acestea se găsesc descrise în capitole speciale, în funcție de agentul ori agenții patogeni respectivi: *Gastroenterite virale* (cap. *29*), *Diareea acută cu E. coli* (cap. *84*), *Infecția cu Campylobacter* (cap. *85*), *Dizenteria cu Shigella* (cap. *83*). Principalele tablouri clinice realizate prin infecții enterice sînt prezentate în tabelul LXII.

Aici vom prezenta pe scurt unele *forme clinice particulare de diaree,* produsă de germeni mai rar întîlniți, sau de diaree cu profil etiologic polimicrobian.

Enterocolita și gastroenterocolita stafilococică[36]. *Incubația* este scurtă (cîteva *ore* în cazul toxiinfecției alimentare stafilococice). *Debutul* este brusc, stare toxică, febră, cefalee, vărsături, scaune diareice apoase, *deshidratare* uneori considerabilă (tablou holeriform).

Enterocolita cu Clostridium difficile. Apare în variate condiții și cu cele mai variate forme clinice, de la *forme ușoare,* pînă la *forme pseudomembranoase* și *forme necrotice,* cu

Scanned with OKEN Scanner

letalitate mare (sugari cu malnutriție sau după antibioticoterapie). Recent, s-a atras atenția asupra rolului acestui agent în *epidemii* survenite în azile, cămine, spitale[25].

Diareea indusă prin antibiotice. Această complicație, nu prea rară, a terapiei antimicrobiene, poate varia ca severitate, de la aspecte ușoare de dismicrobisme, la tabloul grav fulminant de enterocolită.

Antibioticele, care pot determina diaree sau colită sînt: *tetraciclina, cloramfenicolul, ampicilina, cefalexina, cotrimoxazolul, lincomicina* și *clindamicina* și, mai puțin, *penicilina G.*

Enterocolita pseudomembranoasă, care apare după tratamentul cu *lincomicină* sau *clindamicină*, prezintă un tablou deosebit de *grav*. Diareea post-clindamicină poate fi extrem de rebelă la tratament și adesea mortală. S-au citat cazuri de perforație colonică. Frecvența cu care survine diareea după clindamicină este de 18—21%[13, 33], iar colita pseudomembranoasă în 10%, după unii autori, dar alții au constatat o incidență mai redusă. Mecanismul acestei enterocolite este în discuție, cel mai probabil fiind suprimarea florei normale intestinale și înlocuirea acesteia cu o floră de bacterii formatoare de toxină, îndeosebi specii de *Clostridium (Cl. perfringens*[5], *Cl. difficile)*. În acest caz, în *terapie* sînt necesare substanțe antimicrobiene adecvate, ca *metronidazol* și altele.

Enterocolita necrotică[15, 40]. Este o formă *extrem de gravă* de enterocolită, care apare la *nou-născuți* și la *imaturi* (sub 1 500 g).

Clinic, se manifestă cu vărsături bilioase, balonare abdominală și diaree cu sînge. Caracteristică este prezența de gaze în peretele intestinal *(pneumatosis intestinalis)*, pusă în evidență radiologic. În stadii avansate, apare *pneumoperitoneu* la examenul radiologic. Starea copilului este gravă (șoc), la care se adaugă septicemia și perforația intestinală. La laparotomie (sau necropsie), se constată o *necroză* (prin ischemie) *a intestinului* (ileonul terminal și colonul).

Mortalitatea este de 30—70%. *Prognosticul* poate fi ameliorat printr-un diagnostic și *tratament* precoce (aspirație gastrică, perfuzii intravenoase cu lichide, antibiotice și laparotomie cu rezecție intestinală).

Enterita prin Clostridium perfringens. *Incubația* este de 3—24 de ore. Aspectul *clinic* este de *toxiinfecție alimentară*, carnea contaminată fiind alimentul cel mai frecvent incriminat.

Enterocolite determinate de protozoare. *Dizenteria amibiană* prezintă un tablou caracteristic. *Enteritele prin Giardia lamblia (Giardia intestinalis)* se însoțesc de meteorism, steatoree și debilizarea prin malabsorbție (vezi și cap. *89*). *Enterita cu Balantidium* nu prezintă nimic caracteristic.

Diareea cu Cryptosporidium. Apare mai frecvent *la imunodepresați* (de ex., în SIDA)[27].

Diareea turiștilor *(turista, travelers' diarrhea)*[12, 32]. Reprezintă o mare problemă actuală, dată fiind marea mișcare de turiști. Aceștia se infectează cu variați germeni, aparținînd florei microbiene particulare din zona vizitată, de obicei prin ingestia de alimente (fructe, legume), contaminate prin apă, sau prin contact (mîini contaminate). Pentru *etiologie*, vezi tabelul LX. Boala diareică apare după 2—3—14 zile de la intrarea în țara respectivă, cu o frecvență de 15—60% din totalul călătorilor.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXII

Tablourile clinice realizate prin infecții enterice[34]

Denumirea bolii (afecțiunii)	*Caracterizare*	*Legislație*
1. *Diareea epidemică cu Esch. coli* (diareea epidemică a nou-născuților)	Tablou conturat clinic, epidemiologic și etiologic (*Esch. coli*)	Declarabilă
2. *Dizenteria bacteriană* (Shigellosis)	Dizenterie: tipică, severă, atipică, frustă	Declarabilă
3. *Dizenteria amibiană*	Amibiaza intestinală și extraintestinală	Declarabilă nominal
4. *Toxiinfecția alimentară*	Tablou polietiologic conturat clinic și mai ales epidemiologic Forme clinice variate (comună, severă, gripală, dizenteriformă)	
5. *Febra tifoidă și febrele paratifoide*	Tablou clinic bine conturat	Declarabile nominal
6. *Enterocolite post-antibiotice* (stafilococică etc.)	Tablou clinic de enterocolită toxică, uneori severă	În evidență statistică
7. *Enterocolite și gastroenterocolite* acute	Afecțiuni acute cu o mare diversitate etiologică (virusuri, bacterii, fungi)	Declarabile, în funcție de agentul cauzal
8. *Enterocolite secundare unor infecții parenterale*	Diaree prin acțiune toxică sau reflexă asupra tubului digestiv (la sugari)	
9. *Holera*	Tablou clinic caracteristic	Declarabilă nominal
10. *Enterocolite prin diverse protozoare* (Balantidium, Lamblia etc.)	Tablou clinic necaracteristic	
11. *Helmintiaze intestinale*	Aspect clinic proteiform	

Diareea cu Aeromonas hydrophila[14]**.** Cunoscută de mai bine de 25 ani, prezintă un *tablou clinic sever,* putînd fi confundată cu colita ulceroasă și boala Crohn.

Diareea cu Plesiomonas shigelloides[7]**.** Apare la *copii,* mai ales la *sugari.*

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv cuprinde aprecierea formei clinice și precizarea etiologiei. Deoarece tablourile clinice realizate de variați agenți patogeni sînt foarte asemănătoare, clinicianul (fără ajutorul laboratorului) rămîne la un diagnostic de sindrom (enterocolită acută). Examenele de laborator sînt indispensabile pentru identificarea agentului cauzal atît pentru conduita terapeutică, cît și pentru aspectul epidemiologic și pentru profilaxie.

Examenele bacteriologice și *parazitologice* trebuie efectuate de orice laborator (examenele virusologice rămîn accesibile numai unor laboratoare speciale). Materiile fecale se recoltează, pentru examene bacteriologice, din scaun sau cu tampon rectal; trebuie însămînțate imediat (sau conservate la frigider pînă la însămînțare) pe anumite medii, avînd în ve-

Scanned with OKEN Scanner

dere varietatea agenților etiologici. Identificarea ulterioară a serotipurilor sau a tipurilor fagice este utilă pentru ancheta epidemiologică. Identificarea serologică se completează, cînd este cazul, cu teste de imunofluorescență, care dau rezultate rapide[21].

Diagnosticul prin *reacții serologice* se practică în îmbolnăvirile produse de *Yersinia*, *Campylobacter* și *Entamoeba histolytica* (amibiază).

În cazuri speciale, se recurge la *biopsie intestinală*, completată cu examen microbiologic al produsului recoltat[1].

În practică, se reușește *precizarea etiologiei bacteriene* numai în 40—60% din cazurile de enterocolită acută[2], deși posibilități sînt pînă la 80%.

Diagnosticul diferențial se face cu orice *diaree de etiologie neinfecțioasă:* prin ingestie de substanțe iritante pentru tubul digestiv (purgative, substanțe toxice); prin toxice endogene (uremie etc.); enterocolite alergice; diareea asociată prin insuficiență secretorie digestivă (diaree gastrogenă, pancreatogenă); colita ulceroasă (episoade repetate); neoplasmul rectal; boala celiacă; diareea endocrină (hipertiroidism, Basedow); diareea sugarilor, prin greșeli dietetice (dispepsie prin făinoase, diaree postprandială); dispepsia în cursul bolii fibrochistice a pancreasului; diareea în tumorile de pancreas endocrin (prin secreția de polipeptide vasoactive intestinale)[39]. Deficiența în lactază[24], frecventă după întîia sau a doua decadă a vieții, se caracterizează prin intoleranța la lapte (diaree, sindrom de intestin iritabil); lactoza rămasă în intestin acționează ca un purgativ (borborigme, crampe, diaree apoasă).

TRATAMENT

În diareea acută infecțioasă, tratamentul are în vedere următoarele *obiective* (în ordinea importanței):

— *corectarea pierderilor hidroelectrolitice*, pe cale orală sau intravenoasă;

— *suprimarea agentului infecțios*, prin antibiotice (indicații selective);

— *corectarea simptomelor digestive supărătoare* (colici, vărsături, diaree), prin medicamente cu efect antisecretor și calmant al hipermotilității intestinale;

— *dietă adecvată.*

Terapia trebuie *diferențiată*, în funcție de: mecanismul patogenic sugerat de tabloul clinic (diaree de tip enterotoxinic, cu mari pierderi hidroelectrolitice, sau de tip invaziv și distructiv local), de forma clinică și, pe cît posibil, de agentul etiologic.

CORECTAREA PIERDERILOR HIDROELECTROLITICE ȘI UMORALE

Acest obiectiv este *pe primul plan*, de *prima urgență* și *indispensabil*, în orice caz de diaree, și se realizează *pe cale orală* (de preferat) sau/și *pe cale intravenoasă* (de necesitate).

Rehidratarea pe cale orală (introdusă în 1964—1965) constituie un mare progres în terapia bolii diareice (recomandată de O.M.S. pe plan mondial)[38].

Pe cale orală, se administrează o soluție conținînd la 1 litru de apă: clorură de sodiu 3,5 g, bicarbonat de sodiu 2,5 g, clorură de potasiu 1,5 g, glucoză 20 g. Soluția se prepară extemporaneu, dizolvînd compoziția de electroliți (prezentată într-un pachețel), în apă*. Soluția nu este necesar să fie sterilă. Pentru zonele tropicale, s-a trecut la înlocuirea bicarbonatului de sodiu în soluția O.M.S. cu citrat trisodic (mai stabil)[17].

Aplicarea pe cale orală s-a dovedit fiziologic eficace în sensul că admi-

* Aceeași formulă în mmol/litru: *Na* 90, *K* 20, *Cl* 80, CO_3H 30, *glucoză* 111 (O.M.S., 1980).

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea simultană a glucozei cu electroliți accelerează resorbția de apă și electroliți în intestin. Soluția orală este bine tolerată și se realizează o înlocuire a pierderilor de lichide și electroliți, cu toată masiva secreție de lichid în intestin. Practic, prin această metodă, se reduce cu 80% volumul de lichide necesar pe cale intravenoasă în tratamentul holerei[6].

Metoda s-a introdus în tratamentul tuturor bolilor diareice. În afară de eficacitate, similară cu aceea a administrării intravenoase, rehidratarea orală este simplu de executat și economic, preferabilă față de calea intravenoasă (care are și unele dezavantaje: iritații venoase, flebite, risc de accidente)[30].

Administrarea orală se face *ad libitum* la început și se continuă în funcție de pierderi. Pentru detalii privind folosirea soluției orale* și, în general, a schemei de tratament a pierderilor hidroelectrolitice la sugar, pag. 469—473.

În *cazurile severe* de deshidratare, cu șoc hipovolemic, *calea intravenoasă* rămîne indicată. În astfel de cazuri, se recurge la: soluție izotonică de NaCl (0,85%) și soluție de glucoză 5%, element energetic care combate intoxicația cetozică, limitează consumul de proteine. Se poate recurge și la soluții macromoleculare (Dextran) sau alte soluții: Ringer, Darow.

Acidoza se combate cu bicarbonat de sodiu în soluție 1,25% sau cu lactat de sodiu 1,9%. Pierderea de potasiu se corectează cu soluție de ClK 75‰ (cu multă prudență și după reluarea diurezei; control ECG); preferabilă fiind calea orală.

SUPRIMAREA AGENTULUI INFECȚIOS

Nu întotdeauna se recurge la antibiotice și chimioterapice, mai ales în formele comune de enterocolită acută și în toxiinfecțiile alimentare ale adultului, în care eliminarea agentului microbian se realizează prin mijloace naturale, suplimentate cu medicații simptomatice și „antiseptice" intestinale. În astfel de cazuri, administrarea de antibiotice poate fi chiar dăunătoare, prelungind durata stării de excretor atît în enterocolitele adultului, cît și în cele ale copilului[2, 8].

La copilul mare, cea mai mare parte a gastroenterocolitelor nu amenință decît prin eventuale dezechilibre metabolice (hidroelectrolitice) și pot fi vindecate prin dietă și „antiseptice" intestinale *(Saprosan).* Prescrierea de *antibiotice* în gastroenteritele infantile trebuie rezervată în următoarele situații:

— gastroenterite cu salmonele, cu risc de bacteriemie și de localizări extraintestinale;

— forme, care nu răspund evident la dietă și la celelalte medicații;

— forme recidivante;

— enterocolite ale sugarului cu coproculturi pozitive;

— enterocolite ale copiilor din colectivități.

La adulți, se recurge la antibiotice numai în cazurile de enterocolită cu febră persistentă (peste 3—4 zile) și bacteriemie (hemoculturi pozitive)[2].

Tratamentul antimicrobian trebuie să fie în general scurt.

În *enterocolita acută,* cu serotipuri enteropatogene de *Esch. coli,* la *nounăscut* și la *sugar,* se recurge la unul din următoarele antibiotice: *colistină, kanamicină, ampicilină, neomicină, paromomicină, furazolidonă, co-*

---

* În țara noastră, sînt comercializate în plicuri (*Săruri pentru rehidratare orală*), conținînd 7,5 g pulbere și 15 g pulbere, pentru dizolvat în 250 ml, respectiv, 500 ml apă (în limbajul curent sînt denumite și Gesol).

Scanned with OKEN Scanner

trimoxazol[23] (în funcție de antibiogramă).

În *enterite stafilococice*, se recurge la: *eritromicină, rifampicină* sau peniciline semisintetice *(oxacilină, cloxacilină).*

Infecțiile cu salmonele se tratează, în funcție de antibiogramă, cu: *ampicilină, cotrimoxazol* sau *cloramfenicol* (contraindicat la nou-născuți). Sulfamidele resorbabile sau neresorbabile au o eficacitate redusă, o toleranță redusă intestinală și, în general, nu sînt indicate.

Diareea cu Campylobacter se tratează cu *eritromicină.*

Tratamentul antimicrobian este, de asemenea, ferm indicat în *dizenteria bacteriană* (Shigellosis) pentru cel puțin 3 motive:

— scurtează evoluția bolii și previne cronicizarea dizenteriei;

— scurtează perioada de excreție a agenților patogeni;

— reduce durata contagiozității pentru cei din jur.

În *holeră,* medicația antimicrobiană *(tetraciclină, doxiciclină, cotrimoxazol)* este indispensabilă.

În *diareea indusă de antibiotice* (cu selectare de *Cl. difficile* sau *stafilococ)* se oprește antibioticul administrat anterior și se înlocuiește cu *metronidazol* sau, respectiv, cu *eritromicină.*

Diareea produsă de protozoare se tratează cu *metronidazol, ornidazol, tinidazol, chinacrină, furazolidonă.*

Diareea turiștilor, se tratează cu *cotrimoxazol* sau *doxiciclină* (3—5 zile).

MEDICAȚIA SIMPTOMATICĂ ȘI DIETA

Medicația simptomatică vizează suprimarea manifestărilor digestive supărătoare (vărsături, colici, tenesme). În acest scop, se utilizează *antivomitive* din grupul fenotiazinelor *(Emetiral, Clordelazin,* Torecan; — atenție la copil!); *calmante ale colicilor, spasmolitice* de sinteză *(Scobutil, Metoclopramidă), tinctura beladonnae, tinctura anticholerina* (tinctura Davilla), aplicări călduțe pe abdomen. Un medicament antisecretor cu puternică acțiune antidiareică, este *loperamida* (Immodium), în doză de 2—8 mg (1—4 capsule/zi), la adult. Nu se depășesc 12 mg (6 capsule/zi)[23]. Nu se administrează la copii sub 1 an, la gravide și la femei care alăptează.

În diareea de tip invaziv, nu se recomandă paralizante intestinale, de tip diphenixolat (Reasec), care extind durata bolii și prelungesc excreția de germeni patogeni[9].

Medicații tonifiante: soluții de aminoacizi, vitamine, anabolizante de sinteză.

Dieta: hidrică la început, apoi cu adaus de orez fiert, mere rase, brînză proaspătă, supe de carne etc.

TERAPIA SINDROMULUI DE DESHIDRATARE ACUTĂ LA SUGAR

Principalele obiective terapeutice în sindromul de deshidratare acută la sugar sînt *rehidratarea* și *reechilibrarea hidroelectrolitică* și *acidobazică.* Schema de tratament se bazează pe metoda Darrow-Vialatte (1962)[33bis], căreia în Clinica de pediatrie din IOMC i s-au adus cîteva modificări[26bis].

Gradul de deshidratare se apreciază clinic și se exprimă procentual față de greutatea corporală.

Deshidratarea de sub 5% din greutate nu se însoțește de semne clinice evidente de deshidratare (se poate aprecia, dacă se cunoaște greutatea copilului înainte de îmbolnăvire).

Deshidratarea de 5—10% din greutate se traduce prin semne clinice de deshidratare, și anume: pliu cutanat leneș, fontanela anterioară deprimată, ochi încercănați, extremități reci, marmorate și cianotice, oligurie.

Scanned with OKEN Scanner

Deshidratarea de peste 10% din greutate se traduce prin aceleași semne, la care se adaugă: comă, semne de colaps cardiovascular, hipovolemie și acidoză.

I. **Deshidratarea de gravitate mică și medie.** Deoarece *calea orală* de hidratare rămîne practicabilă (absența vărsăturilor), această formă beneficiază de *hidratarea pe cale orală*, cu o soluție de săruri (denumite în mod curent Gesol)*, cu compoziția următoare (la 1 litru de apă fiartă și răcită): glucoză 20 g, NaCl 3,5 g (60 mEq), CO_3HNa 2,5 g (30 mEq), KCl 1,5 g (20 mEq). Acest preparat se poate administra *ad libitum* (prezența glucozei facilitează absorbția intestinală a sodiului și întrerupe pierderile digestive de lichide. După 24 de ore, se poate trece la realimentare.

II. **Deshidratarea de gravitate mare** *(pierdere de 5—10% din greutatea corporală).* Se corectează conform schemei Darrow-Vialatte modificată.

1. *Restabilirea volemiei* (combaterea colapsului) este obiectivul primordial al tratamentului. Se administrează *intravenos* plasmă sau substituienți (*Dextran,* Macrodex, Rheomacrodex) 10—20 ml/kilocorp, în prima oră de tratament (uneori în primele 15—30 de minute), cu seringa sau prin perfuzie rapidă.

2. *Corectarea acidozei.* În cazurile severe, cu acidoză metabolică gravă (exces de baze peste 10 mEq/l), cu un pH sub 7,10, se impune corectarea acidozei. Se utilizează soluția de bicarbonat de sodiu 8,4% (1 ml= 1 mEq ion bicarbonic și 1 mEq ion de natriu). Cantitatea de bicarbonat care se administrează poate fi evaluată în 2 moduri, și anume:

— Cînd nu se poate efectua bilanțul echilibrului acido-bazic (Astrup), se administrează 3—4 mEq/kilocorp/24 ore din soluția de $NaHCO_3$.

— Cînd se face determinarea Astrup înainte de începerea tratamentului, cantitatea de bicarbonat de sodiu se calculează după formula: *EB* (exces baze)×spațiu extracelular (greutatea corporală în kg×0,3; este aprox. 30% din greutatea sugarului)=mEq de bicarbonat de sodiu.

Soluția de bicarbonat de sodiu 8,4% fiind hipertonă se diluează obligatoriu în părți egale cu glucoză 5%. Soluția de $NaHCO_3$ nu se va amesteca cu alte soluții electrolitice și mai ales cu calciu în flaconul de perfuzie.

3. *Înlocuirea pierderilor patologice de apă și electroliți anterioare instalării tratamentului* (următoarele 6 ore). Cantitatea de apă pierdută, în mod patologic, se evaluează ușor, dacă se cunoaște greutatea din ziua sau din zilele precedente pierderilor de apă și electroliți. De cele mai multe ori, însă, nu se cunoaște greutatea copilului la debutul bolii, evaluarea făcîndu-se indirect, prin examenul clinic și aprecierea răsunetului deshidratării asupra stării generale. Astfel, la copilul cu colaps, comă, se apreciază că pierderile de apă au fost de cel puțin 10% din greutatea corporală; cînd apar semne „toxice" (forme de hipoxie cerebrală), pierderile sînt între 10 și 15%.

Pierderile de electroliți sînt apreciate fie pe baza ionogramei, fie pe considerarea clinică a căilor de pierdere (Darrow-Vialatte) (tabelul LXIII).

Pentru refacerea pierderilor patologice, ca și a acelor fiziologice de apă, se utilizează inițial soluția de glucoză 5%, apoi se crește concentrația la 7,5%.

Pentru refacerea pierderilor patologice de electroliți, se folosesc soluții normale, și anume:

* Denumire comercială: *Săruri pentru rehidratare orală.*

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXIII

Pierderi de electroliți la sugar

	Na (Cl)	*K*
Vărsături	10 mEq (100 ml)	2 mEq (100 ml)
Diaree	6 mEq (100 ml)	6 mEq (100 ml)
Hipertermie	2 mEq (100 ml)	2 mEq (100 ml)

— Soluția NaCl 58,5‰ (1 ml conține 1 mEq Na^+ și 1 mEq Cl^-);

— Soluție KCl 75‰ (1 ml conține 1 mEq K^+ și 1 mEq Cl^-).

Combaterea hipopotasemiei reprezintă unul din obiectivele majore ale tratamentului, dar potasiul nu se administrează atîta timp cît circulația generală și mai ales cea renală nu este adecvată. Practic, potasiul se administrează numai după reluarea diurezei, după primele 8 ore de tratament. Cantitatea este de regulă 3—4 mEq/kilocorp.

4. *Acoperirea pierderilor fiziologice* (rația de întreținere). Această etapă începe după primele 8 ore de perfuzie și durează 16 ore. Rația de întreținere este de 80 ml/kilocorp/24 de ore (la nou-născut=50—60 ml/kilocorp/24 ore). Cantitățile de electroliți necesare înlocuirii pierderilor fiziologice sînt: Na 1 mEq/kilocorp/24 ore; K 1 mEq/kilocorp/24 ore; Cl 2 mEq/kilocorp/24 ore; Ca 2 mEq/kilocorp/24 ore; Mg 1 mEq/kilocorp/24 ore.

5. *Înlocuirea pierderilor patologice de apă și electroliți ulterioare începerii tratamentului.* Reevaluarea cantitativă a pierderilor de apă variază de la caz la caz și se estimează la aprox. 10—20 ml/kilocorp/zi.

6. *Restabilirea compoziției lichidului intracelular.* Electroliții spațiului intracelular sînt reprezentați de cationi (K^+ dominant, Mg^{+2} și foarte mici cantități de Na^+) și anioni (cantitate mică de HCO_3 și mai ales proteine și fosfați organici). Înlocuirea pierderilor de potasiu intracelular durează un interval mai lung de timp, aprox. 3—5 zile.

După oprirea perfuziei, se continuă administrarea potasiului pe cale orală, timp de 5—10 zile, cîte 2—4 mEq/kilocorp/zi.

Exemplificare. *Schemă de rehidratare parenterală a unui sugar de 5 kg, cu boală diareică acută și cu sindrom de deshidratare 10% din greutate prin vărsături și diaree.*

Volumul de *lichide*, calculat pentru 24 de ore (900 ml) se perfuzează fracționat, în felul următor:

— în primele 2 ore, se perfuzează 1/2 din pierderi;

— în următoarele 6 ore, se perfuzează 1/2 din pierderi;

— în ultimile 16 ore, se perfuzează cantitatea de lichide de întreținere.

Electroliții se împart în mod egal între flacoane, pentru a se evita variațiile mari de osmolaritate celulară.

În primele 2 ore:

Flacon I

— 100 ml Dextran (42 picături/minut);

Flacon II

— 15 ml bicarbonat de sodiu 8,4%;

— 35 ml glucoză 5% (42 picături/min.);

Calculul cantităților de lichide și de electroliți perfuzate în primele 24 de ore la un sugar cu deshidratare acută 10%

	Nevoi fiziologice (de întreținere)	*Pierderi patologice**	*Total*
Apă	400 ml (80 ml/kilocorp)	500 ml (10% din greutate)	900 ml
Na^+	5 mEq	40 mEq	45 mEq
K^+	5 mEq	20 mEq	15 mEq**
Ca^{++}	5—10 mEq	—	5—10 mEq***
Cl^-	10 mEq	40 mEq	60 mEq****
CO_3H^-	—	15 mEq (3 mEq/kilocorp)	15 mEq
Mg^{++}	5 mEq	—	5 mEq

* Pierderile se realizează prin vărsături și diaree, calculul făcîndu-se conform schemei Darrow—Vialatte (tabelul LXIII).
** Potasiul se administrează numai după reluarea diurezei (după 8 ore de perfuzie), fără a depăși 3 mEq/kilocorp/zi.
*** Pentru a administra 10 mEq Ca++ se iau 20 ml calciu gluconic 10‰.
**** Cantitatea de clor, care se administrează, rezultă în mod obligatoriu din suma sodiului cu potasiul.

Flacon III
— 100 ml glucoză 5%;
— 11 ml NaCl 5,8%;
— 5 ml calciu gluconic 10%
(42 picături/min).

În următoarele 6 ore:

Flacon IV
— 250 ml glucoză 5%;
— 11 ml NaCl 5,8%;
— 5 ml calciu gluconic 10%
(14 picături/minut).

În următoarele 16 ore:

Flacon V
— 100 ml glucoză 5%;
— 100 ml glucoză 10%;
— 11 ml NaCl 5,8%;
— 7,5 KCl 7,4%;
— 5 ml Ca gluconic 10%;
— 0,75 ml sulfat de magneziu;
— Insulină 2 U*
(8—9 picături/min).

Flacon VI. Identic cu flaconul V.

În cazurile severe, se poate folosi *heparină* intravenos, pentru prevenirea sindromului de coagulare diseminată intravasculară. Doza folosită în scop profilactic este de 100—200 U/kilocorp/zi; în scop curativ, pentru combaterea acestui sindrom doza este de 1 000 U/kilocorp/zi.

Alimentația orală se reia după 24 de ore de perfuzie intravenoasă.

În cazul în care fenomenele clinice nu s-au remis, se continuă perfuzia intravenoasă cu următoarele corecții:

* Se administrează cîte 1 U. insulină pentru fiecare 3 g glucoză, care depășește 7 g/kilocorp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

— cantitatea totală de lichide de perfuzat se calculează din suma nevoilor de întreţinere cu pierderile patologice rămase nerecuperate;

— este necesar practicarea ionogramei şi a echilibrului acido-bazic (Astrup);

— ritmul perfuziei va fi egal;

— cantitatea de lichide va fi asigurată de glucoză 10%; se adaugă şi soluţii de aminoacizi.

PROFILAXIE

Profilaxia bolii diareice, în sens larg, implică aplicarea întregului ansamblu de *măsuri preventive* şi *de supraveghere epidemiologică,* faţă de *infecţiile intestinale,* determinate de multitudinea de agenţi patogeni care le produc. Diareea este însă o manifestare frecventă şi în anumite entităţi nozologice (dizenteria, holera, febra tifoidă, toxiinfecţiile alimentare), pentru care se aplică, cu stricteţe, măsuri speciale şi obligatorii, pentru fiecare din aceste boli, inclusiv în orice caz de suspiciune (vezi cap. *83, 86, 79, 81*).

Prin boala diareică acută, concepută *stricto sensu,* se consideră îmbolnăvirile determinate de Esch. coli (tulpini ETEC, EIEC, EPEC), Campylobacter jejuni/coli, Yersinia enterocolitica, vibrioni neaglutinabili (NAG), virusuri (rotavirusuri) şi alţi agenţi patogeni menţionaţi în tabelul LXI.

În ţara noastră, este în vigoare un plan de măsuri pentru *prevenirea şi combaterea bolii diareice acute.* Aceste măsuri cuprind:

— *Depistarea, izolarea şi neutralizarea surselor de infecţie.* În mod organizat (periodic şi la orice apariţie de boală diareică), se fac examene bacteriologice la: personalul din sectorul alimentar, personalul din instalaţiile centrale de apă şi personalul de îngrijire din sectorul infantil.

Sînt prevăzute şi alte măsuri speciale pentru durata sezonului cald, precum şi pentru persoanele care sosesc din alte ţări cu climă caldă şi a turiştilor.

Măsurile de izolare în spital se aplică în funcţie de proveniența celor infectaţi (care lucrează în sectoare de risc), după vîrstă (copii mici) şi forme clinice (forme severe cu deshidratare). Restul cazurilor se supraveghează clinico-epidemiologic şi se tratează ambulator.

Dezinfecţia se face cu substanţe clorigene.

— *Măsuri de împiedicare a transmiterii agenţilor infecţioşi.* Se iau măsuri ca igiena alimentară să fie impecabilă, ca şi igiena personală, ameliorarea igienei comunale, educaţie sanitară, etc.

Prevenirea enterocolitei cu serotipuri de Esch. coli patogen în secţiile de nou-născuţi necesită o igienă spitalicească strictă şi respectarea unei riguroase tehnici aseptice. Detectarea personalului sau a mamelor excretoare de serotipuri patogene de Esch. coli este necesară şi se face prin coproculturi repetate. Apariţia de cazuri de enterocolite cu Esch. coli într-o secţie de nou-născuţi sau în colectivităţi de copii mici necesită măsurile de combatere cele mai riguroase (depistare, declarare, izolare, dezinfecţie, anchetă epidemiologică).

— *Protecţia masei receptive.* Nu există o imunizare specifică*. În unele cazuri, pe grupe limitate de persoane şi pentru scurtă durată, se poate practica chimioprofilaxia. Astfel, pentru prevenirea diareei turiştilor, s-a folosit cu bune rezultate: *doxiciclina* (Vibramycin)[28], în doză de 100 mg/zi, sau cotrimoxazol, 2 tabl. de 2 ori pe zi (sau numai trimetoprim)[10].

Ţinînd seama de efectele adverse posibile (sensibilizare, disbioză intes-

* Sînt în studiu: un vaccin cu Esch. coli şi altul cu rotavirusuri.

Scanned with OKEN Scanner

tinală), chimioprofilaxia rămîne o metodă de excepție, fiind de preferat o perfectă igienă personală și alimentară (inclusiv, a apei) în zonele turistice cu risc.

BIBLIOGRAFIE

1. BAYERDÖRFER, E. și colab. — Bioptische Mikrobiologie und Enterokolitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 796.
2. BALȘ, M. și colab. — Tratamentul antimicrobian al infecțiilor digestive la adult. *Viața med.*, 1969, *10*, 661.
3. BARTLETT, J. și colab. — Antibiotic Assoc. Pseudomembranous Colitis due to Toxin producing Clostridia, *New Engl. J. Med.*, 1978, *298*, 531.
4. BLAKE, P. și colab. — Disease Caused by a Marine Vibrio (L + Vibrio), *New Engl. J. Med.*, 1979, *300*, 1.
5. BORIELLO, S. și colab. — Enterotoxigenic Cl. perfringens: a possible Cause of Antibiotic-assoc. Diarrhoea, *Lancet*, 1984, *I*, 305.
6. CARPENTER, CH. — Oral Rehydratation: is it as good as Parenteral Therapy?, *New Engl. J. Med.*, 1982, *306*, 1 103.
7. CONSTANTINIU, SOFIA și colab. — Tulpini de Plesiomonas shigelloides izolate de la copii cu enterită acută, *Bacteriol. (Buc.)*, 1985, *30*, 241.
8. DIXON, J. — The Effect of Antibiotic Treatment of the Duration of. S. typhi murium by Children, *Brit. med. J.*, 1965, *2*, 1 343.
9. DUPONT, H. L., HORNICK, B. — Adverse Effect of Lomotil Therapy in Shigellosis, *J. Amer. med. Ass.*, 1973, *226*, 1 525.
10. DUPONT, H. L. și colab. — Prevention of Travelers' Diarrhea with Trimethoprim-Sulfamethoxazol, *Gastroenterology*, 1983, *84*, 75.
11. ENZENSBERGER, R. și colab. — Cl. difficile induzierte Enterokolitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1986, *111*, 56.
12. GORBACH, SH. și colab. — Travelers' Diarrhea and Toxigenic Esch. coli, *New Engl. J. Med.*, 1975, *292*, 933.
13. GURWITH, J. și colab. — Diarrhea Assoc. with Clindamycin and Ampicilin Therapy, *J. infect. Dis.*, 1977, *135* (suppl.), 104.
14. GRACEY, M. și colab. — Aeromonas Associated Gastro-enteritis, *Lancet*, 1982, *2*, 1 304.
15. HOWARD, FR. și colab. — Outbreak of Necrotising Enterocolitis caused by Clostridium butyricum, *Lancet*, 1977, *11*, 1 099.
16. JUST, G. și colab. — Kryptosporidien-Infektionen bei AIDS, *Dtsch. med. Wsch.*, 1987, *112*, 378.
17. ISLAM, M. — Citrate can effectively replace bicarbonate in oral rehydratation salts for infantile diarrhoea, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1986, *64*, 145.
18. KANE, J. și colab. — Diarrhea caused by Candida, *Lancet*, 1976, *I*, 335.
19. KONRAD, I., NICOARĂ, I., CIUFECU, G. și colab. — Tulburări gastrointestinale cauzate de vibrionii neaglutinabili, *Microbiologia (Buc.)*, 1975, *2*, 87.
20. LARSON, H., PRICE, A. — Pseudomembranous Colitis: Presence of Clostridial Toxin, *Lancet*, 1977, *11*, 1 312.
21. LANCE-GEORGE, W. și colab. — Antimicrobial Agent-induced Diarrhea — a Bacterial Disease, *J. infect. Dis.*, 1977, *136*, 822.
22. MARSDEN, H. și colab. — Immunofluorescence in the Diagnosis of Enteropathogenic Esch. coli Infections, *Lancet*, 1965, *I*, 189.
23. MARBET, U., GYR, K. — Infektiöse Diarrhöe, *Schweiz. med. Wschr.*, 1986, *116*, 1 375.
24. NEWCOMBER, A., McGILL, D. — Clinical Importance of Lactase Deficiency, *New Engl. J. Med.*, 1984, *310*, 42.
25. O'CONNOR, R. A. și colab. — Hospital Outbreak of Cl. difficile, *Lancet*, 1986, *II*, 751.
26. PENIDO, H. — Prevention of Mortality from Diarrheal Diseases in Brasil, *Bull. Wld Hlth Org.*, 1959, *21*, 368.
26bis. PRIȘCU, R., MAIORESCU, M., ANCA, I., GEORGESCU, A. — Metodă de rehidratare parenterală a sugarului. În: Asistența mamei și copilului, Ed. medicală, București, 1974.
27. RIECI, N. și colab. — Blastocystis hominis: a Neglected Cause of Diarrhoea, *Lancet*, 1984, *I*, 966.
28. SACK, R. B. și colab. — Doxycycline prophylaxis of travelers' diarrhoea, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1984, *33*, 460.
29. SACK, B. R. — The Epidemiology of Diarrhea due to Enterotoxigenic Esch. coli, *J. infect. Dis.*, 1978, *137*, 639.
30. SANTOSHAM, M. și colab. — Oral Rehydration Therapy of Infantile Diarrhea, *New Engl. J. Med.*, 1982, *306*, 1 071.
31. ȘERBAN, DOINA și colab. — Agenți etiologici bacterieni, micotici și paraziți în boala diareică a copilului, *Bacteriol. (Buc.)*, 1986, 31, 311.
32. TAYLOR, D. și colab. — Polymicrobial Aethiology of Travellers' Diarrhoea, *Lancet*, 1985, *I*, 384.
33. TEDESCO, F. J. și colab. — Clindamycin-Assoc. Colitis: a Prospective Study, *Ann. intern. Med.*, 1974, *81*, 429.

Scanned with OKEN Scanner

29

GASTROENTERITE VIRALE

Boala diareică determinată de virusuri a devenit astăzi o realitate incontestabilă. Ceea ce se bănuia de mai mult timp, s-a precizat în ultimii 10—20 de ani, prin izolarea constantă a unor virusuri, din anumite cazuri de diaree, mai ales la copilul mic, rol confirmat și prin reacții serologice.

Virusurile implicate în aceste gastroenterite acute sînt: *rotavirusuri, virusul Norwalk, calicivirusuri, astrovirusuri, coronavirusuri* și (cu un rol mai șters) *adenovirusuri, enterovirusuri* și *reovirusuri.*

Rolul acestor agenți, în special al rotavirusurilor și al virusului Norwalk, s-a dovedit a fi foarte important în etiologia bolii diareice infantile, dar și, adesea, în boala diareică a adultului. În S.U.A., se apreciază că boala diareică de etiologie virală ar fi a 2-a ca frecvență, între bolile infecțioase comune, după guturai (răceala comună), apărînd *epidemic* sau *sporadic*[4].

După experiența ultimilor ani, se disting 2 forme clinico-epidemiologice ale gastroenteritei virale:

a) O formă este caracterizată epidemiologic prin *apariție sporadică* și uneori *epidemică,* afectînd predominant *sugarii* și *copii mici,* iar clinic printr-o *diaree severă,* cu deshidratare. Acest tip de gastroenterită virală este determinată mai ales de *rotavirusuri.*

b) A doua formă este caracterizată prin *apariție epidemică,* afectînd *copiii mici,* dar și *școlarii* și *adulții* (focare familiale și în colectivități), iar clinic printr-o *diaree explozivă,* cu o durată de 1—2 zile, însoțită de simptome generale (cefalee, stare de rău, mialgii) și crampe abdominale. *Virusul Norwalk* este implicat în majoritatea cazurilor acestui tip de gastroenterită, denumită și *gastroenterita virală epidemică, diarea de iarnă* sau *winter vomiting disease.*

GASTROENTERITA CU ROTAVIRUSURI

Etiologie. *Rotavirusurile** (de la „rota"=roată, după aspectul morfologic al particulelor virale), din familia *Reoviridae,* au fost puse în evidență în 1973, sub formă de particule virale în celulele epiteliale ale mucoasei duodenale și jejunale, extrase prin biopsie, de la copii cu gastroenterită acută nebacteriană și numite,

*Denumite și: *duovirusuri, orbivirusuri,* particule *reovirus-like, virusul gastroenteritei infantile.*

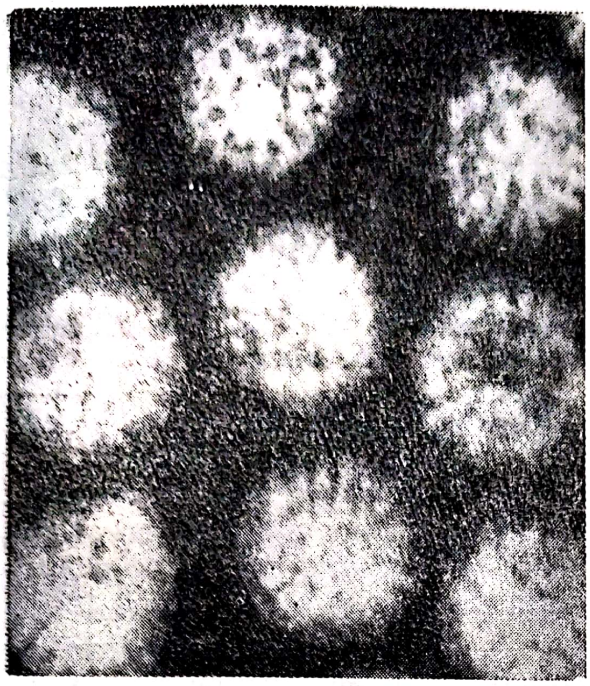


Fig. 44 — Rotavirus.

inițial, *orbivirusuri*[1]. Ulterior, alți autori din diferite țări au evidențiat, prin electronoscopie, particule virale morfologic identice, în probele de scaun ale sugarilor și ale copiilor mici cu gastroenterită[9,13]. Scaunele sînt extrem de bogate în acest virus, putîndu-se constata 10^9—10^{10} particule pe gram de materii fecale.

Morfologic, rotavirusurile prezintă caracterele reovirusurilor. Diametrul particulelor măsoară 68—75 nm. Capsomerele sînt aranjate în dublu strat rotund, încît capsida dă impresia de roată (fig. 44). Conțin, ca genom, *ARN* dublu spiralat (ca și reovirusurile). Ele nu cresc eficient în culturi de țesuturi, unde se detectează prin prezența de antigen (prin imunofluorescență). Cu diferite tehnici (reacția de fixare a complementului, imunofluorescență, microscopie electronică imună și tehnica ELISA), s-au identificat cel puțin 4 serotipuri, față de care apar anticorpi specifici[22].

Recent, s-a reușit cultivarea unei tulpini utilizabile pentru vaccin[4].

Epidemiologie. *Rotavirusurile* sînt implicate numai în *diareea copilului mic*, predominînd de la 4 luni la 2 ani (3 ani). Puterea lor patogenică pare a se limita numai la sfera digestivă a acestora, declanșînd *epidemii de diaree* în secțiile de *nounăscuți* și în *creșe*[10]. Contagiozitatea este mare, rata de infecție într-o colectivitate de copii mici ajungînd la 40—70%[6]. O parte importantă din acestea sînt însă *infecții asimptomatice*. Excreția de virus este maximă în a 3-a și a 4-a zi de boală și încetează de obicei după a 8-a zi (excepțional 21 de zile).

În zonele temperate rotavirusurile se izolează mai ales în *sezonul rece*, declanșînd epidemii de gasteroenterite „de iarnă"[14]. Cazuri sporadice apar în tot timpul anului, rotavirusurile fiind considerate agentul etiologic major al enteritei acute în diferite zone ale lumii[14,21]. În unele țări, gastroenteritele cu rotavirusuri constituie 25% din totalul cazurilor de diaree infantilă și 50% din cazurile spitalizate de diaree[4]. Rotavirusurile intervin și în *diareea turiștilor*[2].

Adulții se infectează prin contact cu copii bolnavi și fac, de obicei, infecții subclinice (rol patogen insignifiant).

Rezervorul de virus este omul*. *Transmiterea* se face pe cale orală.

Perioada de contagiozitate cuprinde stadiul acut al bolii și, ulterior, pînă în a 8-a zi. Rareori, s-au semnalat excreții de virus pînă la a 23-a zi de la debutul bolii.

Receptivitatea este generală. După vîrsta de 3 ani, imensa majoritate devin imuni.

Patogenie. Efectul lezant al virusului asupra mucoasei intestinale a fost studiat prin examenul microsco-

---

* *Rotavirusurile umane* sînt asemănătoare, morfologic, cu *rotavirusurile animalelor*, dar imunologic distincte de acestea. Diareea vițeilor prin rotavirusuri este severă, fiind mortală în 80% din cazuri (pierderi economice importante). Patogenitatea rotavirusurilor animale pentru om nu este clarificată[9].

Scanned with OKEN Scanner

pic uzual și examenul electronooptic al fragmentelor obținute prin biopsie jejunală. Mucoasa apare inflamată, vilozitățile intestinale scurtate, iar celulele epiteliale cu aspect modificat. Aceste leziuni jenează absorbția intestinală, ceea ce se poate pune în evidență prin teste de absorbție (testul de absorbție a xilozei). În enteritele virale, *nu se constată o excreție fecală crescută de leucocite polinucleare*, ceea ce le deosebește de enteritele bacteriene și de colita ulceroasă.

Tablou clinic. *Incubația* este de 24—72 ore. Boala începe ca o *gastroenterită febrilă*, cu *vărsături* frecvente la început, urmate de *diaree abundentă, apoasă* gălbuie și deshidratare izotonică (cu pierderi de Na și Cl). Boala durează 5—6 zile. *Evoluția* este de obicei favorabilă, cazurile letale fiind excepționale. Complicațiile apar rar; s-au semnalat cazuri de invaginație intestinală[15]. *Forme ușoare* apar în perioada postnatală și la adulți.

Diagnostic. *Examenul electronooptic al scaunului*, în care se pun în evidență *particule virale* caracteristice, în număr mare (absente în cazurile control) asigură diagnosticul. *ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay)* constituie o metodă tot atît de sensibilă[21], precum și alte metode[7]. Se poate recurge și la *culturi* în monostrat, în care se pune în evidență antigenul specific prin *imunofluorescență*.

Reacția de fixare a complementului, folosind antigenul de rotavirus uman sau antigenul de virus care provoacă diareea viteilor[13] (identic cu cel uman) pune în evidență anticorpii specifici, de tip IgM. Peste 80% din copiii mari prezintă anticorpi specifici față de rotavirusuri.

În diareea cu rotavirusuri nu se constată asocieri cu bacterii și exacerbări ale multiplicării acestora.

Tratament. Este *simptomatic*, în absență oricărei medicații etiotrope. La sugar, se apreciază că laptele matern conținînd anticorpi specifici, ar putea avea un rol profilactic[3].

Măsurile de *rehidratare pe cale orală* sînt de regulă suficiente. În formele severe, cu colaps, sînt necesare soluții de electroliți și glucoză pe cale intravenoasă.

Profilaxie. Sînt indicate toate măsurile pentru o infecție digestivă.

Profilaxia specifică cu un *vaccin cu rotavirusuri*, nu este încă rezolvată, dar este necesară, dată fiind importanța problemei. Sînt în curs încercări de vaccinare cu vaccinuri orale. Dificultăți: existența mai multor serotipuri; necesitatea unei tulpini atenuate pentru a fi utilizată la sugarii[11]. Se caută o soluție prin inginerie genetică (un virus hibrid imunogenic)[4].

GASTROENTERITA EPIDEMICĂ CU VIRUS NORWALK

Gastroenterita epidemică cu virus Norwalk a fost identificată în 1968, prin apariția unei epidemii de iarnă de gastroenterite, în localitatea Norwalk (statul Ohio, S.U.A.). Ulterior, s-au semnalat alte epidemii cu același virus sau cu virusuri înrudite *(Norwalk-like)*, în diferite localități și regiuni, purtînd numele localității respective (Ditchling, Hawaii, Cockle, Colorado etc.).

Etiologie. *Virusul Norwalk* este un virus mic (27 nm diametru), încă neclasificat, dar avînd asemănări cu *parvovirusurile*. *Morfologic*, apare ca o particulă rotundă, conținînd (probabil) *ARN*. Se cunosc cel puțin 3 serotipuri. Virusul a fost vizualizat prin imunomicroscopie electronică în filtratele din scaun, dar nu a putut fi cultivat pînă acum. Recent, a fost introdusă o tehnică radioimună, care

Scanned with OKEN Scanner

permite identificarea virusurilor, ca și titrarea anticorpilor serici specifici.

Rămîn de lămurit relațiile cu celelalte virusuri *Norwalk-like*, unele fiind înrudite, iar altele distincte antigenic.

Epidemiologie. Gastroenterita cu virus Norwalk este răspîndită *pe tot globul*, apărînd predominant în *epidemii*, de unde și numele de *gastroenterita epidemică* (winter vomiting disease, epidemic diarrhea and vomiting)[4]. Boala afectează toate grupele de vîrstă (către vîrsta de 50 de ani peste 60% din indivizi au anticorpi specifici). Cazurile apar uzual sub formă de focare epidemice, familiale sau în colectivități (școlare sau de adulți).

Transmiterea se face pe cale fecal-orală, precum și prin apă sau alimente contaminate. S-au descris epidemii după consumul de stridii[17].

Rezervorul de virus este omul.

Receptivitatea este universală. O *imunitate* de scurtă durată, durînd pînă la 14 săptămîni, a fost demonstrată după boala experimentală pe om. Reîmbolnăvirile sînt posibile. O imunitate de durată se obține cu timpul, dar alți factori decît anticorpii serici apar importanți în imunitatea față de enterita cu acest virus[19].

Patogenie. Experimental, boala s-a obținut la voluntari prin ingestia de material obținut prin biopsii jejunale de la bolnavi cu enterite de tip Norwalk. Leziunile caracteristice apar în partea proximală a intestinului subțire, unde virusul provoacă alterări ale celulelor din vilozitățile absorbante, cu vacuolizarea citoplasmei și scăderea dimensiunii celulare, precum și o infiltrație bogată cu leucocite în lamina propria și în epiteliul vilos[19]. Leziunile dispar în 2 săptămîni. Mucoasa gastrică și cea colonică rămîn histologic normale, ceea ce concordă cu *absența de leucocite în scaun*.

Tablou clinic. După o *incubație* scurtă (24—48 de ore), boala începe cu *vărsături, dureri abdominale, diaree*, mialgii, astenie, cefalee, stare subfebrilă. În general, o gastroenterită moderată, cu o durată de 1—2 zile, evoluția fiind de regulă ușoară.

Diagnostic. Este dificil și posibil numai în epidemii prin *imunoelectronoscopie* sau *testul RIA*.

Tratament. Ca și în alte gastroenterite virale, tratamentul constă în *măsuri simptomatice* (rehidratare orală).

Profilaxie. Aceleași măsuri ca în alte infecții digestive. Nu există un vaccin specific.

GASTROENTERITE CU ALTE VIRUSURI

În etiologia gastroenteritelor virale sînt implicate și alte virusuri, unele cunoscute, altele în curs de precizare (un capitol în curs de completare, de remaniere).

Calicivirusuri (familia *Caliciviridae*). Există date certe cu privire la determinarea unor epidemii de gastroenterită produse de calicivirusuri necultivabile. Acestea au un diametru de 31 nm și o configurație specială. Singura metodă de identificare este imunomicroscopia electronică[18].

Coronavirusuri. Unele coronavirusuri sînt cunoscute că pot determina gastroenterite la animale (porci, bovine) precum și (uneori) la om[4]. Particule virale cu aspect de coronavirusuri au fost decelate prin microscopie electronică în extracte de materii fecale provenite de unele gastroenterite umane. Virusul a fost cultivat și identificat prin imunofluorescență indirectă cu ser de convalescent. Noi cercetări sînt necesare.

Adenovirusuri. Unele serotipuri de adenovirusuri au fost izolate din

Scanned with OKEN Scanner

scaunul copiilor cu gastroenterită. Tulpinile respective prezintă particularitatea de a fi necitopatice și necultivabile[4]. După alte cercetări, adenovirusurile au fost izolate, cu aceeași frecvență, atît din scaunul bolnavilor cu gastroenterite, cît și de la sănătoși[16].

Adenovirusurile sînt sigur implicate în producerea unor sindroame abdominale acute: *invaginația intestinală* și *limfadenita mezenterică acută* (vezi cap. *56*).

Astrovirusurile sînt particule virale cu diametru de 28 nm, morfologic asemănătoare cu calicivirusurile (dar distincte de acestea) și care au fost izolate din unele gastroenterite. Patogenitatea pentru adulți este redusă.

Enterovirusuri. Unele tipuri de virusuri *Coxsackie* (B_4—B_5) sau de *ECHO* (numeroase serotipuri) sînt implicate în producerea la copii a unor cazuri de diaree de vară, cu evoluție ușoară.

Unele *reovirusuri*[20] au fost incriminate ca agenți ai unor epidemii de gastroenterite în Taiwan, fiind identificate particule virale de 35—40 nm („minireovirus") atît prin microscopie electronică, cît și prin răspunsul serologic specific pentru acest reovirus[8].

BIBLIOGRAFIE

1. BISHOP, RUTH și colab. — Virus Particles in Epithelial Cells of Duodenal Mucosa from Children with Acute Nonbacterial Gastro-enteritis, *Lancet*, 1973, *II*, 1 281.
2. BOLIVAR, B. și colab. — Rotavirus în travelers' diarrhea: studii on an adult student population in Mexic, *J. infect. Dis.*, 1978, *137*, 324.
3. BRICOUT, F. — Les diarhées produites par les virus, *Sem. Hôp. Paris Ann. de Ped.*, 1977, *12* (Dec.).
4. BLACKLOW N., CUKOR, G. — Viral Gastroenteritis (124 ref. bibl.), *New Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 397.
5. CAUL, E., CLARKE, S. — Coronavirus Propagated from Patient with Nonbacterial Gastro-enteritis, *Lancet*, 1978, *II* 953
6. DAVIDSON, G. și colab. — Importance of New Virus in: Acute Sporadic Enteritis in Children, *Lancet*, 1975, *I*, 242.
7. DIMITROV, D. și colab. — Detection of Rotaviruses by Nucleic Acid Hibridization with cloned DNA, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 293.
8. ECHEVERRIA, P. și colab. — Relative Importance of Viruses and Bacteria in the Etiology of Pediatric Diarrhoea in Taiwan, *J. infect. Dis.*, 1977, *136*, 383.
9. FLEWETT, T. și colab. — Relation between viruses from Acute Gastroenteritis of Children and Newborn Calves, *Lancet*, 1974, *II*, 61.
10. FLEWETT, T. și colab. — Epidemic Viral Enteritis in a Long Stay Children's Ward, *Lancet*, 1975, *I*, 4.
11. FLEWETT, T. — New Prospects for Control of Virus Diarrhoea in Children. *J. Roy. Soc. Med.*, 1982, *25*, 493.
12. GERNA, GH. și colab. — Human Enteric Coronaviruses, *J. infect. Dis.*, 1985, *151*, 796.
13. KAPICIAN, A. și colab. — New C. F. Test for the Human Reo-virus-like of Infantile Gastro-enteritis, *Lancet*, 1975, *I*, 1 056.
14. KAPIKIAN, A. și colab. — Human Reovirus-like as the Major Pathogen Assoc. with Gastro-enteritis, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 965.
15. KANO, T. și colab. — Human Rotavirus and Intussception, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 945.
16. MENGE, H., RIECKEN, E. — Viral bedingte Gastroenteritiden, *Dtsch. med. Wschr.*, 1987, *112*, 225.
17. MORSE, D. și colab. — Widespread Outobreaks of Clam-and oyster-associated Gastroenteritis. Role of Norwalk Virus, *New Engl. J. Med.*, 1986, *314*, 678.
18. NAKATA, SH. și colab. — Humoral Immunity in Infants with Gastro-enteritis caused by Human Calicivirus, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 274.
19. PURINO, TH. și colab. — Clinical immunity in Acute Gastro-enteritis caused by Norwalk Agent, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 86.
20. SHEPHERD, R. și colab. — Infantile Gastro-enteritis, *Lancet*, 1975, *II*, 1 082.
21. YOLKEN, R. și colab. — ELISA for Detection of Human Reovirus-like of Infantile Gastroenteritis, *Lancet*, 1977, *II*, 263.
22. YOLKEN, R. și colab. — Epidemiology of Human Rotavirus Type 1 and 2, *New Engl. J. Med.*, 1978, *299*, 1 156.

Scanned with OKEN Scanner

30

INFECȚII ALE PLĂGILOR ȘI ARSURILOR

Infecția a rămas una dintre problemele majore, încă nerezolvate, ale chirurgiei, nu numai în cazul plăgilor traumatice, ci și al plăgilor operatorii și al arsurilor.

Cu secole în urmă, apariția de puroi *bonum et laudabile* constituia o eventualitate acceptabilă. Infecția a continuat multă vreme să domine chirurgia și spitalele[9, 10], iar oroarea de aceste instituții era generală. Introducerea antisepsiei și asepsiei, inițiată de Lister în 1867, a fost urmată de scăderea considerabilă a infecțiilor postoperatorii și, în general, a infecțiilor intraspitalicești. Cu toate acestea, infecția a continuat să se manifeste cu o frecvență variabilă, iar intrarea în scenă a chimioterapicelor și a antibioticelor nu a adus soluționarea așteptată, generînd dimpotrivă noi probleme și o relaxare nedorită a asepsiei și a antisepsiei. Tolerarea unei asepsii imperfecte și încrederea nejustificată în „umbrela de antibiotice", au constituit caracteristicile negative ale chirurgiei ultimelor decenii.

INFECȚII ALE PLĂGILOR CHIRURGICALE

Incidență. Riscul infecției plăgilor chirurgicale este în prezent mai mare decît cred, în general, chirurgii. Astfel, în 5 spitale din S.U.A., s-a constatat o frecvență a complicațiilor septice de 7,4%; după alți autori, incidența a fost de 3,2%[7], iar într-o clinică de ortopedie s-a constatat numai 1,58%[7]. În 1960, în 21 de spitale din Anglia s-a constatat o incidență medie de 9,7% a infecției postoperatorii.

Incidența infecției plăgilor postoperatorii (rezecții intestinale și gastrice, operații pe căile biliare deschise etc.) poate fi și mai mare, ajungînd după operațiile pe colon la 50%[2]. După transplante renale, infecțiile apar foarte frecvent[18].

Bacteriologia plăgilor. Agentul cel mai frecvent întîlnit este *stafilococul auriu* (hemolitic, coagulazopozitiv), care a fost izolat în 63%[5] și 96,6%[8] din cazuri (47% din stafilococii izolați erau rezistenți la 5 antibiotice). Se izolează frecvent bacili gramnegativi, ca: *Proteus* spp., *Esch. coli*, *Enterobacter (Aerobacter) aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic). În mod variabil, se mai izolează: *streptococi* alfa- și beta-hemolitici, *difteroizi*, *Clostridium* spp. (bacili grampozitivi anaerobi) și din genul *Bacteroides* spp. (bacili gramnegativi anaerobi) etc. După operații pe intestin, se constată cel mai frec-

vent în plăgi: *Esch. coli, Bacteroides* spp., *Proteus, Ps. aeruginosa, Streptococcus faecalis* (enterococ), a căror rezistență la antibioticele uzuale este cunoscută. În transplante renale, cel mai frecvent s-au izolat *stafilococ*, apoi *piocianic* și *coliformi*.

Surse de infecție. Principalele surse de infecție sînt: *tegumentul* și *organele septice*, *purtătorii* nazali și faringieni din personalul de îngrijire, *aerul contaminat* cu bacterii și *măștile* personalului operator și de îngrijire, *instrumentele* și *pansamentele*, toate fiind contaminate de germeni.

Purtătorii nazali de stafilococ din personalul de îngrijire variază între 20 și 30% (chiar pînă la 70%). Nu rareori, s-a constatat că *apa sterilă* pentru spălat pe mîini înainte de operație era contaminată cu germeni variați. De pe *instrumente*, de pe *acele de puncție* și din *soluțiile* anestezice au fost izolați uneori germeni, îndeosebi *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic), ceea ce a determinat apariția de meningite iatrogene postrahianestezice cu piocianic[11]. *Aerul* din sala de operație se contaminează rapid, după intrarea persoanelor în sală și cu atît mai intens, cu cît sînt mai multe persoane. *Praful* din exterior poate conține sporii bacilului tetanic (tetanos postoperator). Pulberea de *talc* este uneori contaminată cu spori de bacili tetanici[19].

Sondele de cauciuc și *tuburile de polietilen* pot fi contaminate cu piocianic, chiar după 3 săptămîni de menținere în soluții cu compuși cu amoniu cuaternar.

Cauze favorizante: terapie cu *imunosupresoare* (corticosteroizi, citostatice etc.), *granulocitopenie*, *iradiere*, *diabet* etc. Aceste stări se însoțesc de o scădere a mecanismelor de apărare antiinfecțioasă. Mai pot contribui la infecția plăgilor *factori locali* (hematoame, corpuri străine, inclusiv fire de sutură, țesuturi devitalizate etc.).

Prevenire:

— *Măsuri generale. Filtrarea* și *sterilizarea aerului* introdus în sala de operație (presiune pozitivă în sală, cu atenție la proveniența aerului și integritatea sistemului de filtrare) și *iradierea cu ultraviolete* a atmosferei din sălile de operație (ceea ce a redus cu 56,3% numărul de germeni și cu 25% incidența infecțiilor postoperatorii)[3], sînt măsuri care se preconizează în primul rînd.

Contaminarea aerului trebuie împiedicată prin: evitarea aglomerației în sala de operație, purtarea impecabilă și schimbarea deasă a măștii, a echipamentului steril de protecție, evitarea aducerii de praf în sală etc.

Sterilizarea corectă și *dezinfecția materialului de anestezie, operator* și *de îngrijire curentă* trebuie realizată prin aplicarea celor mai bune metode cu o tehnică impecabilă. Sterilizarea cu vapori sub presiune, cu aer cald sau prin fierbere, sînt folosite pentru o parte de instrumente și materiale. Sterilizarea cu *oxid de etilen*[11] se folosește pentru materialele, care nu rezistă la temperaturi ridicate; se realizează la rece cu aparate speciale („DMB-Sterivit-Automatic"). În 1½ ore, oxidul de etilen distruge bacteriile uzuale, ca și bacilii Koch, sporii și virusurile, avînd o putere penetrantă mare. *Glutaraldehida* și *formolul*, sub formă de formalină, în soluție apoasă, acționează în 2½ ore.

Pentru *protejarea plăgilor operatorii*, unii chirurgi acoperă plaga operatorie cu un înveliș transparent de material plastic (polivinil), fixat la piele cu un adeziv special[15]; alții păstrează numai 24 de ore de la operație pansamentul protector, în plăgile chirurgicale curate. Nu s-au observat deosebiri în bacteriologia și incidența

Scanned with OKEN Scanner

infecției plăgilor tratate „descoperit", față de cele tratate „acoperit", ceea ce ar face inutilă aplicarea prelungită a pansamentului.

— *Măsuri speciale.* În *transplantele de organe,* trebuie efectuată o izolare protectoare foarte strictă a bolnavului operat, printr-o izolare individuală și prin măsuri speciale privind aerul, personalul și instrumentarul. Pentru prevenirea infecției, în *dializa peritoneală* se utilizează sterilizarea intestinului (neomicină pe cale orală, 2 g/24 de ore) și inserarea unui cateter subțire de tip stilet[20].

Utilizarea profilactică a antibioticelor pentru plăgile curate este nu numai indezirabilă, dar și periculoasă și condamnabilă.

O altă măsură utilă în serviciile de chirurgie este *separarea completă a spațiilor septice și cele aseptice.*

INFECȚII ALE PLĂGILOR TRAUMATICE

Plăgile traumatice predispun cel mai mult la infecții, aceasta fiind o cauză importantă de întîrziere a vindecării și potențial periculoasă, pentru a invada organismul și a provoca o infecție regională sau o septicemie. Infecția acestor plăgi este determinată de caracterul contaminant al mecanismului de producere, favorizat de o poartă de intrare cu țesuturi distruse sau devitalizate, de ischemia, hemoragia (hematomul) și edemul local, care creează un mediu favorabil pentru o multiplicare luxuriantă a germenilor.

Trebuie considerate separat *plăgile superficiale,* de cele *penetrante* (profunde), acestea din urmă favorizînd dezvoltarea infecțiilor cu anaerobi (gangrena gazoasă, tetanos), și fiind mai dificil de controlat.

Flora bacteriană a plăgilor traumatice este, îndeosebi la început, multibacteriană, fiind compusă din *piogeni aerobi* (streptococ beta-hemolitic grup A, stafilococ auriu, coliformi, piocianic) și *anaerobi (Cl. perfringens, Cl. septicum, Cl. novyii).* Acești germeni anaerobi și neurotoxici produc, în anumite condiții (țesut devitalizat, sînge descompus), distrugeri mari tisulare și stare toxică, sub formă de *celulită, flegmon gazos* sau *gangrenă gazoasă* (necroză întinsă tisulară, inclusiv mionecroză, cu stare hipertoxică, diseminare și evoluție fulgerătoare a infecției). Alți anaerobi *(Cl. histolyticum, Cl. sporogenes)* produc dilacerări locale, fără stare toxică pronunțată. Infecția plăgilor traumatice cu *Cl. tetani,* în condiții locale favorabile și în lipsa unei imunități specifice, duce la apariția tetanosului.

Sursele de infecție provin din mediul extern (pămînt, aer, rufărie, obiecte diverse contaminate, instrumente medicale nesterilizate, mîini murdare etc.). Sursa de infecție poate fi și endogenă (tract intestinal, cavități mucoase, injecții repetate în același loc, cu acțiune iritantă tisulară, injecții cu soluții contaminate). Uneori, injecțiile cu efedrină sau cu adrenalină pot favoriza apariția de infecții severe cu anaerobi (flegmon gazos, gangrenă gazoasă).

Prevenire. *Toaleta chirurgicală* impecabilă, debridarea largă și curățirea plăgii de țesuturi devitalizate, de corpi străini și de cheagurile de sînge, hemostaza, drenajul și convertirea într-o plagă curată, cu margini nete-de, sînt măsuri de mult recunoscute. Succesul depinde de intervalul de timp, care se scurge de la producerea plăgii și contaminarea ei pînă la instituirea tratamentului chirurgical, care trebuie efectuat în primele ore de la producerea plăgii[1].

Plaga trebuie protejată de noi contaminări prin pansamente sterile, iar persoana (sau membrul lezat) trebuie pus în repaus.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea antibioticelor în scop preventiv (selectiv și nu de rutină), trebuie aplicată numai în cazurile unor plăgi mari, cu dilacerări musculare, fracturi deschise, plăgi comunicînd cu cavități septice din organism (orofaringe), plăgi comunicînd cu sistemul nervos central, plăgi penetrante în organele profunde, plăgi ale ochiului, toracelui, abdomenului și plăgi perianale.

Aplicarea antibioticelor în cazul plăgilor contaminate se poate face local sau general. *Local*, se aplică *mafenid* (Marfanil, Sulfamilon), substanță cu structură apropiată de sulfamide, sub formă de pulbere sau cremă sau se fac spălături locale cu o soluție conținînd 2 antibiotice (bacitracină 500 U./ml + neomicină 5 mg/ml) sau 3 antibiotice (bacitracină + neomicină + polimixină), care împiedică dezvoltarea germenilor grampozitivi și gramnegativi[23]. Pe *cale generală*, se administrează *peniciline* (doze mari) sau *peniciline semisintetice, tetraciclină* sau *eritromicină*, timp de 5—7 zile.

Prevenirea tetanosului se face prin profilaxia specifică și antibiotice. Pentru *prevenirea gangrenei gazoase*, se tratează chirurgical plăgile, se face ser antigangrenos și penicilină (doze mari).

În *infecțiile cu anaerobi* (abces gazos, flegmon gazos, celulită necrotică sau gangrenă gazoasă), se aplică un tratament complex: chirurgical, antimicrobian și seruri imune. În *gangrena gazoasă*, tratamentul chirurgical imediat este esențial, însoțit de doze mari de antibiotice (penicilină și tetraciclină), pe cale intravenoasă, ser antigangrenos pe cale intravenoasă, precum și tratament general de susținere și reechilibrare circulatorie și hidroelectrolitică. Acolo unde este posibil, se poate încerca tratamentul gangrenei gazoase cu oxigen hiperbaric[3] (vezi cap. 95).

INFECȚII ALE ARSURILOR

Infecția constituie una din cele mai importante probleme în arsuri constituind 80% din cauzele de letalitate Infecția începe din primele 24 de ore, în primul rînd cu *flora endogenă de* pe piele: *Staphylococcus epidermidis* și *Staph. aureus:* Ulterior, se adaugă germeni din mediul înconjurător sau proveniți din inspecții intempestive („inspecție=infecție"), sau din cauza unor materiale contaminate, aplicate peste arsură. Infecția este favorizată de condițiile locale și generale (necroze tisulare, stare de șoc). Flora este compusă în special din: *stafilococi, streptococi, bacili gramnegativi* (proteu, piocianic), *anaerobi* (clostridii, adesea bacil tetanic[21]).

Una din cele mai grave infecții ale arsurilor este aceea cu *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic), care se însoțește adesea de septicemie (leucogramă normală sau leucopenie, adesea hipotermie) și endocardită, cu evoluție letală, din cauza rezistenței la multiple antibiotice a piocianicului (din 38 de bolnavi cu arsuri grave, septicemia cu piocianic a determinat pierderea a 14 bolnavi)[16]. Infecția cu piocianic a arsurilor se poate suspecta clinic prin aspectul de necroză circumscrisă și hemoragică; expunerea arsurii infectate cu piocianic într-o cameră întunecoasă la o sursă de raze ultraviolete produce un efect de fluorescență.

Prevenire și tratament. O arsură trebuie de la început tratată în așa fel, încît să se reducă la minimum incidența și severitatea infecției, prin *evitarea contaminărilor, tratament local adecvat* și *antibiotice*. Pericolul de infecție depinde de intervenția și inspecția din primele ore, apoi de manipulările multiple ulterioare.

Idealul este ca pacientul ars, după ce a fost degajat de îmbrăcăminte și ferit de atingerea cu mîna sau alte

Scanned with OKEN Scanner

obiecte a regiunii arse, să fie acoperit cu un voal de material plastic și transportat astfel la spital. Aici, va fi pus într-o *cameră sterilă* (cu aer filtrat), complet izolat și tratat cu cea mai strictă tehnică aseptică. În ceea ce privește disputa dintre cele două metode de tratament — „deschis" (fără pansament) și „închis" (cu protecție de pansament) — părerile sînt împărțite existînd avantaje pentru fiecare metodă. Tratamentul „deschis" ar fi ideal pentru arsurile feței, capului și perineului, precum și pentru arsurile de mare întindere[15]. Tratamentul „închis" ar fi recomandabil pentru arsuri de mică întindere sau însoțite de multiple leziuni, ca și în timpul transportului.

Antibioticele sînt necesare pentru profilaxia infecțiilor în arsurile întinse. În primele zile, se administrează *penicilină G* (3 000 000—6 000 000 U./24 de ore) sau *peniciline de semisinteză*. Pentru prevenirea infecției și a septicemiei în arsuri, se recurge cu succes la aplicări locale de substanțe antimicrobiene: *mafenid* (Sulfamylon, Marfanil), suspensie 10% în cremă hidrosolubilă[13], sau *bacitracină + neomicină* (atenție la resorbția posibilă!). S-au obținut rezultate excelente în prevenirea și tratamentul infecțiilor în arsuri cu *gentamicină* aplicată *local* (cremă cu 0,3% gentamicină) sau *pe cale generală* (1,5—3 mg/kilocorp/24 de ore), *Gentamicina* sau alte aminoglicozide, ca *tobramicina, amikacina,* sînt active față de bacilii gramnegativi (în special piocianic), ca și *carbenicilina,* cefalosporinele recente (*cefsulodina, ceftazidima*) și *fluorochinolonele,* eventual combinate cu ser imun (antipiocianic)[14].

Pentru profilaxia infecțiilor cu piocianic, în serviciile de arsuri, s-a recurs la vaccinarea pacienților cu *vaccin piocianic.* Rezultatele se apreciază a fi foarte bune (Moyen și colab.)[13 b]. Meiter și colab. (în țara noastră) au folosit cu succes un *vaccin piocianic polivalent,* preparat din 11 serotipuri diferite[14].

BIBLIOGRAFIE

1. ARTZ, C. — Infecțiile în chirurgie. Complicațiile în chirurgie și tratamentul lor (traducere), Ed. medicală, București, 1969.
2. BERNARD, H., COLE, W — Wound Infections Following Potentially Contaminated Operation, *J. Amer med. Ass.,* 1963, *184,* 290.
3. BRUMMEL-KAMP, H. și colab. — Treatment of Clostridial Infections with Hiperbaric Oxygen Drenching, *Lancet,* 1963, *I,* 235.
4. COMMITTEE ON TRAUMA, DIVISION OF NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES — Postoperative Wound Infection. Influence of Ultraviolet Irradiation of Operating Room and Other Factors, *Ann. Surg.,* 1964, 160 (suppl.).
5. EDWARDS, R., KILLEN, D. — Comparison of two Merhods of Management of Clean Surgical Wounds, *J. Amer. med. Ass.,* 1967, *202,* 1 039.
6. GILLON-WARD, E. și colab. — Wood's Light Fluorescence and Pseudomonas Burn Wound Infection, *J. Amer. med. Ass.,* 1967, *202,* 1039.
7. HOWARD, F., DUVAL, M. D. — Complications of Surgical Wounds, *Amer. Surg.,* 1960, *26,* 781.
8. KRAEVA, E. L. — Determinarea microflorei plăgilor la pacienții cu boli cardiace congenitale. *Zh. Mikrobiol. (Mosk),* 1966, *10,* 40.
9. LAURENCE, G. — L'infection postopératorie en chirurgie aséptique, *Rev. Prat. (Paris),* 1965, *13,* 1 741.
10. LAURENCE, G. — L'historie de l'infection en chirurgie, *Rev. Prat (Paris),* 1965, *13,* 1 713.
11. LEHMANN, GH. — La stérilisation et desinfection du matériel d'anesthésie, *Méd. et Hyg. (Genève),* 1967, *799,* 1 177.
12. MacMILLAN, B. — Gentamycin in the Management of Thermic Injuries, *J. infect. Dis.,* 1969, *119,* 492.
13. MÜLLER, F. E. — Chemoprophylaxie bei schwer Verbrennungen (Sulfamylonazetat), *Munch. med. Wschr.,* 1969, *17,* 1 000.

13bis — MOYEN, E. N. și colab. — L'infection à pyocyaniques des brulés. Protection imunitaire, *Nouvelle Presse méd.,* 1972, *14,* 947.

Scanned with OKEN Scanner

31

INFECȚII OCULARE

În *etiologia* infecțiilor oculare, sînt implicați: *virusuri*, microorganisme din grupul *Chlamydia*, *bacterii*, *fungi* (tabelul LXV.)*.

În ultimile decenii, s-au constatat schimbări în frecvența diferiților agenți patogeni ai infecțiilor oculare, și anume, scăderea unor infecții bacteriene (oftalmia gonococică) și creșterea frecvenței unor germeni rezistenți la antibiotice (piocianic și alți bacili gramnegativi), a virusurilor și chiar a fungilor[2, 10, 13].

După *modul de producere*, infecțiile oculare pot fi:

— infecții oculare *primare* ale agentului patogen, rezultînd entități nozologice, caracteristice organului ocular: *trahomul*, *conjunctivita angulară cu Moraxella* (diplococi Morax-Axenfeld) etc.;

— *localizări oculare frecvente* (dar nu constante și nici unice) ale unui microorganism patogen, agent al unei boli cunoscute: *difteria oculară*, *conjunctivita de tip Parinaud* din *tularemie* etc.;

— *manifestări oculare obișnuite* sau *incidentale*, în cursul unor *boli generale* (conjunctivita rujeolică, localizările oculare din varicelă, din herpesul zoster oftalmic etc.).

INFECȚII OCULARE VIRALE[3, 13]

Conjunctivite adenovirale. Tipurile 1—9 și 13—14 de *adenovirusuri* determină frecvent localizări oculare (virusuri „adenoconjunctivale"), sub forma de *conjunctivită*, cu hiperemie și *exsudat* seros sau pseudomembranos[8]. Aspectul de *conjunctivită pseudomembranoasă* poate ocaziona dificultăți de diagnostic cu difteria oculară[2, 5, 12]. Uneori, este afectată și corneea, rezultînd o *keratoconjunctivită*. S-au descris epidemii de *febră faringoconjunctivală*, de etiologie adenovirală, la copii care au frecventat un bazin de înot[4].

* Ca afecțiuni oculare de etiologie și patologie discutată, dar probabil de natură alergică, trebuie amintite: *sindromul Reiter* (conjunctivită + artrită + uretrită), *sindromul Behçet* (uretrită + hipopion + leziuni genitale + erupții de tip nodos) și *sindromul Stevens-Johnson* (eritem polimorf exsudativ, stomatită ulceroasă și conjunctivită severă, uneori ca sinblefaron și leucom cornean).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXV

Principalele microorganisme patogene, agenți etiologici ai unor infecții oculare

Agenți cauzali	*Boala sau afectarea*
Virusuri	
Picornavirusuri (enterovirus tip 70)	Conjunctivită acută hemoragică Asia, Africa, Europa[6, 14]
Adenovirusuri	Conjunctivita foliculară Conjunctivita pseudomembranoasă Keratoconjunctivită
Mixovirusuri:	
Virusul Newcastle Virusul urlian Virusul gripal	Conjunctivită cataralâ sau foliculară
Herpesvirus hominis	Keratita herpetică cu variate forme (superficiale sau profunde) Keratoconjunctivita epidemică
Virus asemănător herpesului *Virusul varicelozosterian*	Conjunctivită sau keratoconjunctivită Conjunctivită sau keratoconjunctivită
Virusurile vaccinal și variolic	
Grupul Chlamydia	
Chlamydia trachomatis	Trahomul (conjunctivita granuloasă)
Agent asemănător	Conjunctivita cu incluzii (parathormon)
Agentul bolii zgîrieturii de pisică	Conjunctivita granuloasă unioculară
Bacterii	
Moxarella liquefaciens și *M. nonliquefaciens*	Conjunctivita angulară; ulcer cornean
Pneumococ	Conjunctivita purulentă
Stafilococ	Ulcus serpens cornean
Streptococ	
Pseudomonas aeruginosa	Conjunctivită, panoftalmie
Neisseria gonorrhoeae	Conjunctivită gonococică
Corynebacterium diphteriae	Difteria conjunctivală
Francisella tularensis (Pasteurella)	Forma oculară a tularemiei (conjunctivita Parinaud)
Borrelia	Iridociclite
Leptospira	Coroidite, nevrite
Fungi	
Aspergillus *Actinomyces* *Nocardia* *Candida*	Keratite micotice

Conjunctivite cu mixovirusuri. *Virusul Newcastle* (al pseudopestei aviare) provoacă o *conjunctivită de tip folicular*, cu limfadenită preauriculară. *Virusul urlian* provoacă mai rar *conjunctivită* și excepțional nevrită optică. *Virusul gripal* poate provoca o *conjunctivită cataralâ*.

Infecții oculare cu virus herpetic. *Infecția herpetică* poate provoca localizări palpebrale, conjunctivale,

corneene; de asemenea poate determina *iridococlită, episclerită* și *sclerită*. Cea mai gravă localizare este keratita herpetică, cu forme superficiale (*keratitis dendritica, keratitis superficialis herpetica, keratitis striata, keratitis filamentosa, keratitis marginalis, keratitis bullosa, keratitis recidivanta* și *keratitis neuroparalitica*) și profunde (*keratitis herpetica disciformis, keratita profundă difuză, keratita sclerozantă* și așa-zisul *herpes corneean posterior*).

Tratamentul keratitei herpetice se face cu substanțe antivirale ca: *idoxuridină* (IDU, Iduran, Emanil), aplicată în instilații oculare la fiecare oră; *vidarabină, acyclovir* (Zovirax). Hormonii corticoizi și ACTH sînt contraindicați, putînd produce agravări importante.

Keratoconjunctivita epidemică, descrisă de Fuchs în 1889 (*keratitis punctata superficialis*), constă dintr-o inflamație acută conjunctivală cu adenopatie preauriculară și cu infiltrate corneene multiple și superficiale. Agentul cauzal, un virus insuficient caracterizat și clasificat, pare a fi înrudit cu virusul herpetic[7].

Conjunctivite cu picornavirusuri. *Conjunctivita acută hemoragică* (conjunctivita acută epidemică cu picornavirusuri), identificată în 1970 în Singapore a fost apoi semnalată în alte țări din Asia, Africa și Europa. Agentul cauzal este un virus, clasificat printre picornavirusuri, subgrupul enterovirusuri, și denumit de unii *enterovirus tip 70*[6,14]. Alții au izolat din unele conjunctivite tipul A_{24} de virus *Coxsackie*. Tabloul clinic este particular, cu inflamația foliculilor limfatici și hemoragii cu apariție epidemică[6].

Infecții oculare cu virus varicelo-zosterian. *Varicela* și *herpesul zoster* pot afecta organul ocular, prin localizările elementelor eruptive pe conjunctivă și pe cornee, determinînd *conjunctivite* și *keratoconjunctivite*.

Infecții oculare cu virusurile variolic și vaccinal. În *variolă*, nu sînt excepționale localizările virusului pe conjunctive și cornee. *Keratita variolică* poate duce la cicatrice indelebilă, cu opacifierea corneană. *Vaccina generalizată* poate, de asemenea, determina *conjunctivită* sau *keratoconjunctivită*.

INFECȚII OCULARE CU MICROORGANISME DIN GRUPUL CHLAMYDIA

Trahomul. *Conjunctivita granuloasă* sau *trahomul* este o keratoconjunctivită cu foliculi, hipertrofii papilare și panus, cu evoluție cronică și exacerbări periodice, ducînd cu timpul la cicatrice indelebile, opacifierea corneii și cecitate. Aproximativ 500 de milioane de persoane din mai multe țări din Asia, Africa și America de Sud sînt afectate de această boală, care în restul lumii apare numai sporadic. Trahomul este cauza cecității la 10—20 milioane de oameni[10].

Agentul cauzal este *Chlamydia trachomatis*, un microorganism din genul *Chlamydia* (pentru caracterele acestor microorganisme vezi cap. 2, pag. 44). Microorganismul este strict epiteliotrop, afectînd numai celulele epiteliale, conjunctivale și corneene, în care apare sub formă de aglomerări intracelulare în citoplasmă sau în incluziuni, precum și extracelular, în exsudat, sub formă de corpusculi elementari. Agentul se cultivă în serie în sacul vitelin al oului embrionat. Există mai multe tipuri antigenice. Tratamentul cu corticosteroizi poate activa o infecție latentă trahomatoasă.

Incubația în boala experimentară este de 2—7 zile.

Tablou clinic. Debutul este insidios, prelungit, cu iritație conjunctivală,

Scanned with OKEN Scanner

lăcrimare, secreții mucopurulente, hiperemie conjunctivală. Conjunctivita se însoțește de keratită epitelială și subepitelială și extinderea vaselor sanguine marginale, spre cornee *(panus)*.

În timp de luni și ani, panusul progresează, cuprinde toată corneea, apar cicatrice, deformări, entropion, trichiasis și opacifiere corneană. Infecțiile bacteriene supraadăugate agravează tabloul, provocînd ulcerații corneene cu leziuni cicatriceale definitive. Trahomul nu are tendință la vindecare spontană și nu prezintă o simptomatologie generală.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe triada: hipertrofii foliculare pe conjunctiva tarsală superioară, cicatrice și panus. Diagnosticul precoce se bazează pe examenul biomicroscopic al corneei, care pune în evidență invazia vasculară a corneei. Dintre tehnicile de laborator, cele mai uzuale sînt: punerea în evidență a incluziilor tipice în exsudatul conjunctival (cu coloratia Giemsa) și tehnica de colorare imunofluorescentă. Izolarea agentului cauzal este dificilă, accesibilă numai unui laborator specializat, și se obține pe oul embrionat sau în culturi celulare[15].

Diagnosticul diferențial se face cu: conjunctivita cu incluziuni, conjunctivita adenovirală, conjunctivita cronică folliculară tip Axenfeld, conjunctivita alergică etc.

Tratamentul se face cu *tetraciclină* (2 g/zi la adult, 7—10—14 zile) sau cu *doxiciclină* (100 mg×2/zi, la adult, 14 zile). La gravide sau la intoleranță la tetraciclină, se administrează *eritromicină* (2 g/zi la adult, 14 zile).

O altă soluție: *sulfizoxazol* (4 g/zi, la adult).

În regiunile endemice, în trahomul cronic la copii, se aplică *unguente oculare cu tetraciclină*, timp de 21—60 zile[11,15], sau *eritromicină* per os. La adult, s-a încercat cu *doxiciclină* o doză de 300 mg, odată pe lună.

Cauterizarea cu nitrat de argint și sulfat de cupru, a fost abandonată.

Conjunctivita cu incluziuni. Este o *conjunctivită acută, purulentă*, care la *nou-născut* survine în urma unei infecții în cursul nașterii, la trecerea prin tractul genital. La *adult*, apare sub formă de *conjunctivită folliculară*, care nu progresează niciodată spre cornee și nici nu conduce la formarea de cicatrice. *Agentul cauzal* este foarte înrudit cu acela al trahomului, de care nu poate fi deosebit decît prin patogenitatea deosebită față de om. Tratamentul se face cu *tetracicline* pe cale generală[15].

Conjunctivita granulomatoasă unioculară. Este provocată de agentul etiologic al *limforeticulozei benigne de inoculare* (boala zgîrieturii de pisică). Este însoțită de adenopatie preauriculară[9]. Tratamentul se face cu *tetraciclină*, asociată cu prednison.

INFECȚII OCULARE BACTERIENE

Conjunctivita angulară cu diplobacil Morax—Axenfeld. A fost descrisă de Morax (1896) în Franța și de Axenfeld (1897) în Germania. Agentul etiologic bacterian face parte din genul *Moraxella (Herellea, Diplococcus, Achrombacter, Acinetobacter)*, cu mai multe specii: *M. lacunata, M. duplex* și *M. lwofii*.

Conjunctivite purulente cu coci patogeni. Pneumococul, stafilococul și streptococii provoacă *conjunctivite acute purulente*. Pneumococul poate afecta și corneea, determinînd ulcerații *(ulcus serpens corneae)*.

Conjunctivita cu Haemophilus conjunctivitidis *(aegypticus) (bacilul Koch-Weeks)*. Este o afecțiune con-

Scanned with OKEN Scanner

tagioasă, care se transmite prin contact direct și indirect.

Conjunctivita gonococică a nou-născuților *(ophtalmia neonatorum).* Această conjunctivită, de obicei bilaterală, apare după 2—4 zile de la naștere. Începe cu edem accentuat urmată de pioree, cu secreții mucopurulente abundente și posibilitatea apariției de ulcer cornean și de perforație corneană. Cicatrizarea leziunilor poate duce la leucom cornean. Conjunctivita gonococică a adultului și a copilului mare este de obicei unilaterală.

Profilaxia conjunctivitei gonococice la nou-născut constă din tratamentul prealabil al vulvovaginitei gonococice a gravidei. Pentru nou-născut, metoda cea mai eficace profilactică rămîne vechea metodă Crédé; instilarea în sacul conjunctival a unei soluții de *nitrat de argint* 1%. Aplicarea de soluții sau unguente cu penicilină este mai puțin recomandată, din cauza apariției de tulpini de gonococ rezistent la penicilină, și posibilitatea sensibilizării la acest antibiotic.

Tratamentul conjunctivitei gonococice se face cu *penicilină G* sau cu *pristinamicină* sau, mai bine, cu *spectinomicină* (doză unică de 2 g, la adult).

Difteria conjunctivală. Clinic, se prezintă sub formă de *conjunctivită pseudomembranoasă,* din care se izolează bacilul difteric (vezi și cap. *62*).

Forma oculară a tularemiei. *Francisella tularensis,* provoacă o *conjunctivită severă,* cu hiperemie, aspect deschis de Parinaud (vezi și cap. *100*).

Infecții oculare cu piocianic. *(Pseudomonas aeruginoasa).* În unele spitale de ochi, ca urmare a contaminării cu piocianic a soluțiilor de instilat în ochi, a unguentelor și a instrumentelor, apar infecții oculare cu piocianic, uneori postoperatorii, care pot duce la *forme grave* (hipopion, panoftalmie) cu pierderea ochiului[1] (vezi și cap. *36*).

Complicații oculare în febra recurentă. *Borrelia recurrentis,* agentul etiologic al febrei recurente, poate provoca *iridociclite, coroidite* și *conjunctivite,* uneori cu apariție tardivă (vezi și cap. *109*).

Complicații oculare în leptospiroze: iridociclite, uneori manifestate tardiv (vezi și cap. *110*).

MICOZE OCULARE

Keratitele micotice și *ulcerele corneene micotice,* produse de fungi patogeni, au devenit mai frecvente, probabil în legătură cu uzul larg de antibiotice, de corticoizi și de medicații imunosupresive. Ele sînt produse, între altele, de *Aspergillus fumigatus* și *Actinomyces.*

BIBLIOGRAFIE

1. AYLIFFE, G. și colab. — Postoperative Infection with Ps. aeruginosa in a Eye Hospital, *Lancet, I,* 1 113.
2. ANDJELOV, V. O., DREIZIN, R. S. — Conjunctivite provocate de adenovirusuri, *Vop. Virus,* 1961, *4,* 469.
3. BIETTI, G. — Viruserkrankungen, *Mkurse. ärztl. Fortbild.,* 1958, *12,* 512.
4. CAZACU, E. și colab. — Investigații epidemiologice și serologice într-un focar de adenoviroze de bazin de înot, *Pediatria (Buc.),* 1967, *4,* 319.
5. DUCA, M. și colab. — Epidemie de adenoviroze cu manifestări oculare, *Stud. Cercet. Imframicrobiol.,* 1962, *3,* 359.
6. DAWSON, CH., SCHMIDT, N. — Acute Hemorrhagic Conjunctivitis, *J. Amer. med. Ass.,* 1974, *230,* 727.
7. JAWETZ, E. și colab. — Studies on the Etiology of Epidemic Keratoconjunctivitis, *Amer. J. Ophtal.,* 1955, *40,* 200.
8. MĂGUREANU, E. și colab. — Infecțiile adenovirale, *Microbiologia (Buc.),* 1965, *1,* 1.
9. OPRIȘ, F., OPRIȘ, V. — Boala ghearelor de pisică, *Viața med.,* 1959, *6,* 54.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a

INFECŢII CU PORŢI DE INTRARE VARIATE

Scanned with OKEN Scanner

32

INFECȚII STAFILOCOCICE

Infecțiile stafilococice se numără printre bolile cele mai comune ale omului. Ele se caracterizează prin numeroase și variate manifestări morbide, putînd să apară fie ca infecții generale, fie ca infecții ale oricărui organ sau țesut (tegument, mucoase, țesut osos, aparatele respirator, digestiv, cardiovascular, genitourinar etc.). Cea mai mare parte a acestor boli se însoțesc de eliminarea de stafilococi patogeni în mediul înconjurător, prezentînd un pronunțat caracter de transmisibilitate, necesitînd măsuri riguroase de profilaxie intra- și extraspitalicească.

În *patologia umană*, capitolul infecțiilor stafilococice a fost privit în trecut cu oarecare desconsiderare și fără preocupări de epidemiologie și profilaxie. Patologia foarte variată, creată de stafilococ, a fost recunoscută treptat, pe măsura extinderii examenelor bacteriologice. În secolul trecut, infecțiile stafilococice nu au constituit o problemă și nu au provocat atîta teamă ca astăzi, în comparație cu infecțiile streptococice și cele cu anaerobi (gangrena gazoasă), care bîntuiau pe atunci în spiațle.

Despre o adevărată *epidemiologie a infecțiilor* stafilococice, în special în spitale, nu s-a început să se vorbească decît mult mai tîrziu. După introducerea și larga răspîndire a antibioticelor (1946—1948), au apărut din ce în ce mai multe observații asupra infecțiilor stafilococice în spitale[1, 2, 8, 22, 33, 40, 41]. Creșterea frecvenței infecțiilor cu stafilococ „de spital", rezistent la antibiotice, ca și izbucnirea unor epidemii de infecții stafilococice în spitale, au crescut importanța problemei, considerată astăzi ca o „plagă modernă a spitalelor" sau o „problemă întunecată și apăsătoare".

În ultimii 20 de ani, frecvența septicemiilor stafilococice a crescut de 2—3 ori, mortalitatea menținîndu-se ridicată (30%)[6, 42].

Posibilitatea extinderii stafilococilor rezistenți la antibiotice, dificultățile terapeutice, ca și problemele de profilaxie intraspitalicească, au făcut ca infecțiile stafilococice să fie trecute printre problemele importante ale epidemiologiei.

ETIOLOGIE

Stafilococii sînt *coci grampozitivi* de 0,8—1 μ în diametru, așezați în pereche sau în grămezi (formă de ciorchine, mai rar în scurte lanțuri). Coloniile sînt rotunde, opace, și pot fi de culoare aurie, citrină sau albă. Criteriul de *pigmentogeneză* nu mai constituie un criteriu de clasificare

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXVI

Toxine și enzime prezente la stafilococii patogeni

Denumire	*Acțiune*
Toxine *Hemolizine* (alfa, beta, gamma, delta) Termolabile Puternic antigenice	*Hemolizina alfa* posedă: capacitate de *hemoliză* (în culturi și în vivo), *efect letal* (injecție la animal) și *efect dermonecrotic* (injecție intradermică la iepure)
Leucocidina	Distruge leucocitele (injectată i.v. la iepure)
Enterotoxine (A, B, C, D, E, F) Termostabile Insensibile la sucuri digestive	*Enterocolita acută*, de tip „holeriform", uneori și fenomene toxice generale Inoculate i.v. sau intraperitoneal la pisoi: vărsături și diaree *Enterotoxina F* determină *sindromul șocului toxic*, fiind denumită și TSS-1
Toxina exfoliativă A și *B*	Responsabile de *„sindromul de piele opărită"* (staphylococcal scalded-skin syndrome)
Enzime *Coagulaza*	Acțiune de *coagulare a plasmei*. Formează rețea de fibrină și cheaguri endovenoase (ar proteja stafilococul)
Stafilokinaza (fibrinolizina)	Prezentă la 70—90% din stafilococi Acțiune *fibrinolitică* și de *lichefiere* a cheagulor sanguine (favorizează metastase septice)
Hialuronidaza	*Factor de difuziune*, asemănător hialuronidazei streptococice
Penicilinaza	*Inactivează penicilina;* factor al rezistenței „naturale" (constituționale) a stafilococilor rezistenți la penicilină
Nucleaza	Efect sinergic cu alfa-hemolizina
Lipaza	Acționează asupra lipoproteinelor
Fosfataza	Scade *pH-ul* local

și nici de patogenicitate. Frecvent, pe mediul cu agar-sînge, coloniile de stafilococ provoacă o arie de *hemoliză* în jurul lor.

Stafilococii sînt germeni puțin pretențioși pentru a fi cultivați, iar rezistența lor în natură, mai ales în atmosferă uscată și în praf, se extinde la mulți ani. Sarea nu împiedică dezvoltarea lor, ca la alte bacterii, stafilococii putînd crește intens pe mediul hiperclorurat Chapmann (NaCl 9%). Cresc bine atît aerob, cît și anaerob.

Clasificare. Stafilococii sînt grupați în genul *Staphylococcus*, familia *Micrococcaceae*, împreună cu alte 2 genuri: *Micrococcus* și *Planococcus*.

În genul *Staphylococcus*, sînt cuprinse 3 specii: *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* și *Staph. saprophyticus*.

Staph. aureus este singurul care produce *coagulaza* (detectabilă într-un mediu de bulion + plasmă citrată de iepure), caracter prin care se diferențiază de celelalte 2 specii. *Staph. epidermidis* și *Staph. sapro-*

phyticus sînt coagulazonegativi*, dar se diferențiază între ei prin faptul că ultimul fermentează manitolul și este rezistent la novobiocină. Denumirea de *Staph. aureus* se acordă, indiferent de culoarea coloniilor, numai în funcție de producerea de coagulază.

Criteriile de patogenitate depind de prezența de *toxine* și de *enzime*, care le conferă această calitate[11] (tabelul LXVI).

Majoritatea tulpinilor de stafilococ posedă o *capsulă* de tip polizaharidic, care acoperă peretele celular constituit din *peptidoglican*, din *acid teichoic* și o substanță unică, *proteina A* (cu rol patogenetic prin fixarea ei de IgG și complement). Capsula are un rol antifagocitar, protejînd tulpinile încapsulate de atacul leucocitelor polimorfonucleare (mediat de complement). Împreună cu echipamentul enzimatic al stafilococului, capsula participă la creșterea virulenței microbului în țesuturile infectate. Se apreciază ca stafilococul este unul din germenii cel mai bine echipat ca patogen[30].

Activitatea toxinelor și enzimelor posedate de stafilococi este importantă pentru activitatea lor biologică și patogenică (tabelul LXVI).

Hemolizinele (alfa, beta, delta și gamma) sînt produse de peste 90% din stafilococii patogeni. *In vitro*, ele determină zone de *hemoliză* în jurul coloniilor pe agar-sînge. *In vivo*, sînt responsabile de numeroase acțiuni: acțiune toxică *letală* în injecții i.v. la animale, efect *dermonecrotic* în injecții intracutane.

Enterotoxinele[6] (în număr de 6, notate *A—F*), prezente la unele tulpini de stafilococ, sînt responsabile de mai multe acțiuni. Enterotoxinele *A*, *B* și *D* determină *toxiinfecția stafilococică* la om. Injectată la animale (pisoi, cîine) au efect emetizant, hipotensiv și produc diaree (probabil prin hiperemie, edem și inflamația mucoasei intestinale). De notat că enterotoxina stafilococică este *termorezistentă* (rezistă 1 oră la 100°), ceea ce face ca să nu fie degradată în cursul preparării culinare a alimentelor.

Toxina exfoliativă (epidermolitică) este produsă de unii stafilococi și responsabilă de *„sindromul de piele opărită"*[18], în care se includ: *boala Ritter*, *sindromul Lyell*[16] și *erupția scarlatiniformă*[29].

Enterotoxina F (identică cu exotoxina pirogenică tip C) determină *sindromul șocului toxic*.

Leucocidina acționează asupra leucocitelor polimorfonucleare (factor de patogenitate accesoriu).

Coagulaza este o enzimă extracelulară produsă de majoritatea stafilococilor patogeni (există stafilococi patogeni care sînt coagulazonegativi, patogenitatea lor fiind determinată de alți factori). Stafilococii producători de coagulază rezistă mai mult la acțiunea bactericidă a sîngelui, fiind protejați de fibrina produsă, ceea ce explică tendința frecventă la închistări și aderențe în infecțiile stafilococice ale seroaselor, precum și în trombozarea vaselor sanguine în jurul procesului local.

Hialuronidaza, *lipazele*, *nucleazele*, *fosfataza* și *fibrinolizina* au, de asemenea, rol în patogenitate.

Tiparea stafilococilor se face cu ajutorul *bacteriofagilor* (Williams, 1952) și este utilă pentru cercetări epidemiologice[23]. Există peste 100 de bacteriofagi pentru tiparea stafilococilor. *Lizotipurile* au fost împărțite în 5 *grupe* (I—V). Unele lizotipuri sînt prevalente în spitale, pe anumite perioade (lizotipuri epidemice), făcînd parte din grupul I și III. Tulpinele enterotoxice fac parte mai ales

* În anumite condiții de rezistență scăzută (persoane imuno-deprimate) sau în caz de proteze valvulare *Staph. epidermidis* devine patogen (septicemii, endocardite)[5, 24, 27].

Scanned with OKEN Scanner

din grupurile fagice III și IV, iar cele din grupul II se întîlnesc mai frecvent în infecțiile cutanate la copii.

Recent, s-au stabilit tipuri fagice și pentru *Staph. epidermidis* (50% din tulpini sînt tipabile)[30].

Comportarea față de antibiotice. Stafilococii dezvoltă frecvent *rezistență la antibiotice*, ceea ce constituie o problemă majoră în terapia antimicrobiană. În mai puțin de 4 decenii de la introducerea penicilinei au fost descrise *3 mecanisme de rezistență*, față de acest antibiotic[31], și anume:

1. Rezistența prin producerea unei enzime, *penicilinaza*, o betalactamază, care hidrolizează rapid inelul betalactamic al penicilinelor, fiind responsabilă de rezistența la penicilină în peste 85% din tulpinile de stafilococ auriu care circulă. Producerea de penicilinaza este cea mai răspîndită formă de rezistență la penicilină a stafilococilor. Tulpinile care o posedă sînt din ce în ce mai frecvente, prin eliminarea celor penicilinosensibile[28, 25].

2. *Rezistența intrinsecă* este mediată *cromozomic* și *eterogen*, fiind prezentă doar la o mică proporție de tulpini de stafilococ. Un exemplu pentru acest tip de rezistență este acela al tulpinilor de stafilococ *penicilinazonegative* și *rezistente la meticilină*. Aceste tulpini nu produc niciodată penicilinază și sînt rezistente și la alte peniciline și cefalosporine. Apariția de *stafilococi rezistenți la meticilină* s-a observat după 1960 și a crescut treptat de la 9% la 16% în 1975—1980[3, 4, 14, 34, 45].

3. *Toleranța la penicilină* este un alt mecanism de rezistență descris de Sabath în 1977, studiat și în Clinica de boli infecțioase din Spitalul Colentina[31]. Toleranța la penicilină se manifestă printr-o mare disociere între CMI și CMB: în timp ce inhibiția creșterii stafilococului se manifestă la concentrații mici (normale) de antibiotic, concentrația minimă bactericidă este de 32 ori sau mai mare, decît concentrația minimă inhibitorie. Acțiunea letală a penicilinelor necesită deci valori de 32 sau 100 ori mai mari decît cea inhibitorie, ceea ce este foarte important pentru dozele de penicilină necesare terapeutic. În cercetarea făcută, 38% din tulpinile de stafilococ cercetate au fost tolerante la oxacilină[31].

Pe măsura folosirii mai intense a unui antibiotic în spital, crește și *proporția tulpinilor rezistente* la acel antibiotic.

În prezent, se poate conta pe următoarea situație față de antibioticele uzuale:

— Față de *penicilina G*, numai 10—15% din tulpinile de stafilococ sînt sensibile; la cloxacilină sînt 50% sensibile; la oxacilină — 85% sensibile; la eritromicină — 82%; la cotrimoxazol — 85—90%; la tetraciclină — 50—70%; la cloramfenicol — 90%.

În ultimii ani, a apărut rezistența și față de *gentamicină* (5—10% din tulpini). S-au descris epidemii intraspitalicești cu stafilococi rezistenți la gentamicină[33]. *Rifampicina* este considerată ca cel mai activ antistafilococic cunoscut (Lorian, Sabath), avînd calitatea de a pătrunde în concentrații eficace și în polinuclearele care conțin stafilococi. În schimb, rezistența la rifampicină se dezvoltă foarte repede, în caz de monoterapie (de folosit în asociere cu alte antibiotice). *Vancomicina* își păstrează eficacitatea ca antistafilococic.

Se apreciază că *50% din stafilococii din spitale sînt rezistenți* la multiple antibiotice. Nu se poate întocmi un tabel de chimiosensibilitate a stafilococilor, valabil pentru orice regiune sau perioadă de timp, deoarece aceasta variază în funcție de timp și loc. Periodic, trebuie făcute sondaje asupra sensibilității la antibiotice a stafilococilor într-un spital;

Scanned with OKEN Scanner

în cazurile individuale, *antibiograma* este totdeauna necesară.

Staph. epidermidis este rezistent la numeroase antibiotice[30]; este sensibil la vancomicină.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia infecțiilor stafilococice se cunoaște mai bine din ultimii 20 de ani, în legătură mai ales cu *infecțiile intraspitalicești*. Aceste infecții pot să apară *sporadic* sau *epidemic*, în orice colectivitate sau în familii (familiile cu copii mai mici de 2 ani au prezentat boli stafilococice în proporții mai crescute decît cele cu copii mai mari, spitalul fiind bănuit ca origine a acestor infecții mai frecvente în familiile cu copii mici)[13]. În primele 10 zile de viață, aprox. 90% din nou-născuți devin purtători de stafilococ auriu. Ulterior, această proporție scade la 20—50%.

În spitale și în maternități, epidemiologia infecțiilor stafilococice prezintă aspecte complexe.

Surse de infecție. Acestea sînt reprezentate de *bolnavi* și de *purtători sănătoși* de stafilococi patogeni. Dintre bolnavi, cei mai periculoși epidemiologic, sînt cei cu infecții purulente deschise, în special cele cutanate și subcutanate (impetigo, furuncule, abcese, otite purulente, angine, pneumonii). Produsele patologice contaminează mediul înconjurător, îndeosebi rufăria de corp și de pat, bandajele plăgilor, prin uscarea secrețiilor patologice și transformarea lor în praf, ducînd astfel la contaminarea aerului și a obiectelor din jur.

Purtătorii de stafilococ patogen cuprind 20—40% din populație, ajungînd la 70% pentru personalul medical și bolnavii din spital[38]. Purtătorii de stafilococ adăpostesc germenii, de obicei, în nas (purtătorii nazali), în faringe sau pe tegument (în special pe mîini). Starea de purtător poate fi ocazională, dar și de durată, putîndu-se extinde la luni de zile și poate la 1 an. Uneori, factorii ereditari pot explica această persistență a stării de purtător de stafilococ în nas (113 copii cu fenilketonurie erau purtători de stafilococ în proporție de 62,5%, față de 25% în grupul de control)[32]. Pericolul purtătorilor de stafilococ patogen în spitale și maternități devine și mai mare, prin faptul că majoritatea adăpostesc stafilococi rezistenți la penicilină și la alte antibiotice, iar infecțiile stafilococice, pe care le pot declanșa în interiorul spitalelor, capătă un caracter grav. Important este faptul că și bolnavii spitalizați pentru alte afecțiuni pot deveni purtători de stafilococ patogen rezistent la antibiotice, prin contractarea unor infecții încrucișate de la ceilalți bolnavi sau prin aerul contaminat cu stafilococi.

Proporția mare de *stafilococi rezistenți la antibiotice* se explică prin utilizarea largă a antibioticelor în spitale. Suprimarea stafilococilor sensibili la antibiotice se realizează în spitale prin simpla inhalație a aerului, care poartă fine particule de penicilină (ca un aerosol), în urma manipulărilor de dizolvare a penicilinei.

Cercetări comparative au arătat că starea de purtător de stafilococi rezistenți la antibiotice crește foarte mult la externarea pacienților spitalizați, în comparație cu situația de la internare. Aceștia disemnează apoi în familie și în colectivitate stafilococi patogeni „de spital", rezistenți la antibiotice[13]. Rezultă astfel că, față de ubicuitatea stafilococului, spitalele constituie un rezervor de stafilococi patogeni și rezistenți la antibiotice, de mare importanță epidemiologică. Cercetări făcute în maternități și în secțiile de nou-născuți au arătat că infecția cu stafilococi patogeni a nou-născuților se face uneori rapid (în cîteva zile)[21], aceștia devenind fie

Scanned with OKEN Scanner

purtători nazali (chiar 90%!), fie bolnavi cu infecții tegumentare, deseori severe (pemfigusul nou-născuților, infecții ombilicale, abcese etc.). Infecția nou-născuților se realizează de la mame, de la personalul îngrijitor sau prin aerul contaminat. Dintre purtători, un pericol deosebit îl prezintă *purtătorii periculoși*, care poartă tipuri epidemice de stafilococ (tipul 80/81 A).

Alte surse de stafilococi patogeni (uneori rezistenți la antibiotice) pot fi *animalele din curte* (porci, bovine, păsări).

Căi de transmitere. Infecția stafilococică se transmite pe căi multiple. Stafilococii sînt transmiși cel mai des (90%) prin *contact direct* cu purtători de stafilococi patogeni (mame, personalul de îngrijire din spital).

Transmiterea indirectă se realizează prin intermediul aerului contaminat, prin praful rezultat din uscarea produselor patologice sau prin praful provenit din pături, cearșafuri și rufăria contaminată cu stafilococ. Aerul mai poate conține, în mod trecător, suspensia de picături fine de secreții nazofaringiene, conținînd stafilococi patogeni, în special în spații aglomerate. Orice material de inventar moale (rufărie) și obiecte de îngrijire a bolnavilor contaminate (ploști, urinare, spatule de limbă), instrumente (seringi, pense, bisturie) pot servi la transmiterea stafilococilor.

Abaterile de la tehnica aseptică în spitale și, în special, manipularea bolnavilor cu mîini contaminate cu stafilococ patogen și nedezinfectate, servesc cel mai adesea la transmiterea infecției stafilococice.

Transmiterea prin inoculări accidentale (ace, instrumente, soluții contaminate) constituie o cale excepțională, dar posibilă, putînd determina: meningite, septicemii, flegmoane („injectite").

Transmiterea pe cale digestivă survine în cazul ingerării unor alimente contaminate cu stafilococ enterotoxic (în special produse lactate, creme, prăjituri), determinînd *toxiinfecții alimentare*, uneori grave[7]. Contaminarea alimentelor rezultă din infecțiile tegumentare ale celor care le manipulează sau prin picăturile de secreție nazofaringiană de la purtătorii de stafilococ. Alteori, în cursul unui tratament pe cale orală cu unul sau mai multe antibiotice, poate să apară o *enterocolită stafilococică postantibiotice*, prin selectarea unei tulpini enterotoxice, rezistentă la antibioticul utilizat.

Amploarea luată de *incidența infecțiilor stafilococice*, în ultimii ani, se explică prin larga și abuziva utilizare, terapeutică sau profilactică, a antibioticelor, ceea ce a dus la selectarea de *stafilococi rezistenți la antibiotice*. Se apreciază că, în fiecare an, 5% din populație fac boli stafilococice și că numai 20% din oameni n-au suferit în viață de boli stafilococice.

Importanța etiologiei stafilococice a crescut și prin *suprainfecțiile*, care se produc în cursul unor *boli virale* (rujeolă, gripă, viroze respiratorii), în care complicațiile stafilococice constituie manifestări de temut. După unii, infecțiile stafilococice dau 20% din decese în spitalele de copii[36] și 5% în spitalele de adulți[8].

Imunitate. După infecțiile stafilococice se dezvoltă o *imunitate slabă* (poate chiar inexistentă). Titrul de anticorpi (antistafilolizine, anticoagulază) nu este legat de o rezistență mai mare sau mai scăzută, față de infecția stafilococică. Încercările de a se obține o imunitate artificială nu sînt convingătoare. Infecțiile stafilococice creează fenomene de sensibilizare de tip întîrziat (la alergenele stafilococice), care complică tabloul clinic.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIE

În producerea unei boli stafilococice, intervin atît *stafilococul*, cu *calităţile lui patogene* (toxine, echipament enzimatic, puterea invazivă) şi *masivitatea infecţiei*, cît şi *starea organismului infectat*.

Infecţiile stafilococice se manifestă mai des cu fenomene inflamatorii puternice la poarta de intrare, cu formarea de puroi gros, cu eventuale necrozări şi sfacelări (furuncule), determinate de toxinele stafilococice. Cînd tulpina de stafilococ patogen posedă şi o putere invazivă deosebită, stafilococul pătrunde în circulaţie, provocînd o septicemie, datorată în special focarelor vasculare. Este un fapt vechi de observaţie că punctul de atac important al stafilococilor sînt vasele cu sînge (flebite, tromboflebite), mai ales cînd poarta de intrare este intens vascularizată, cum este o plagă uterină (*post partum* sau *post abortum*).

Dintre *mecanismele de apărare* faţă de stafilococ, un rol fundamental îl constituie *leucocitele* şi *sistemul reticuloendotelial*. Deşi fagocitoza deţine un rol important, trebuie amintit că stafilococii au calitatea de a supravieţui în leucocite, care îi pot transporta în alte regiuni, creînd noi metastaze. *Apărarea umorală* prin *eritrostafilolizine* (anticorpi faţă de toxina hemolizinică) şi *aglutinine* (anticorpi antibacterieni) are o valoare limitată în evoluţia infecţiei sau în prevenirea unei reinfecţii.

Factorii, care ţin de organism, sînt: *vîrsta* (copiii mici, mai ales sugarii sînt extrem de receptivi, ca şi bătrînii); *scăderea rezistenţei generale* (stări de denutriţie şi avitaminoză; epuizarea prin eforturi excesive; igiena defectuoasă); *bolile cronice* (diabet, ciroză hepatică, tulburări endocrine şi metabolice); *bolile de sînge* (leucemie, panmieloftizie); *starea de iradiere; tratamentul prelungit cu corticosteroizi*. Se cunosc şi sindroame de receptivitate crescută prin *deficitul în activitatea bactericidă a polinuclearelor* (boala granulomatoasă cronică a copilului)[19]. *Niveluri ridicate de IgE* (ca în sindromul Iov) predispun la infecţii stafilococice recidivante[10].

Bolile virale anergizante (gripă[39], rujeolă, tuse convulsivă şi hepatită acută virală) se pot însoţi de suprainfecţii stafilococice severe. Virozele respiratorii acţionează şi prin modificările catarale ale mucoaselor, scăzînd rezistenţa locală a acestora. Starea de *sensibilizare* faţă de componentele stafilococului poate creşte receptivitatea la infecţia stafilococică şi poate favoriza complicaţii şi evoluţii mai grave. Prezenţa unui *corp străin* (proteză valvulară pe cord) favorizează infecţii cu doze minime de *Staph. epidermidis* (sînt suficienţi mai puţin de 100 de germeni)[30].

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Macroscopic, se constată leziuni sub formă de abcese, cu puroi gros, cremos, cenuşiu-gălbui şi leziuni de necroză. În stafilocociile pleuropulmonare, se constată empieme, pneumotorax şi pneumonii sub formă de arii de condensare. În septicemii, se pot întîlni metastaze, sub formă de abcese, în diferite ţesuturi şi organe (rinichi, creier, oase, endocard, vase etc.).

Microscopic, se constată microabcese, cu prezenţa de neutrofile, multă fibrină şi stafilococi. Afectarea vaselor mici, sub formă de tromboze, mai ales în capilare, constituie un aspect frecvent.

TABLOU CLINIC

În funcţie de variatele moduri de infecţie, de calităţile patogenice ale stafilococului şi de receptivitatea diferită a organismului, rezultă numeroase tablouri clinice (tabelul LXVII).

Îmbolnăvirile care rezultă se caracterizează printr-un mare polimorfism atît în varietatea organelor şi a ţesuturilor interesate, cît şi în inten-

Inv. 117893

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXVII

Manifestări clinice ale infecției stafilococice

Tegument și țesut subcutanat	Foculită, piodermite (impetigo, ectima), furuncule pemfigus, erizipel stafilococic, hidrosadenită, sicozis, stafilococia malignă a feței (conglomerat de leziuni), abcese, flegmoane Sindromul de „piele opărită“
Țesut osos și articular	Osteomielită, artrită
Nazofaringe și cavități pneumatice adiacente	Angină, otită, sinuzită, scarlatină stafilococică
Aparat respirator	Pneumonie și bronhopneumonie, pleurezie purulentă, abces pulmonar
Tub digestiv	Toxiinfecție alimentară (gastroenterocolită acută), enterocolite infantile, enterocolită postantibiotice (holeriformă)
Aparat genital, mamele	Metrită, anexită, septicemie (post abortum), mastită
Aparat urinar	Pielonefrită, cistită, prostatită, veziculită, abces renal, abces perirenal
Aparat cardiovascular și sînge	Septicemie, endocardită, pericardită, flebită Sindromul șocului toxic
Sistem nervos central	Meningită, abces cerebral

sitatea fenomenelor clinice, care merg de la *forme ușoare* (așa-zisele infecții stafilococice „minore“), pînă la *formele severe* (septicemii, pneumonii, enterocolite, cu evoluție uneori fulgerătoare). Septicemii severe pot rezulta după infecții minime cutanate, mai ales dacă sînt maltratate sau dacă rezistența organismului respectiv este scăzută.

Incubația, variabilă ca durată, este în general de 3—10 zile.

Infecții tegumentare și ale țesutului subcutanat. Acestea sînt deosebit de frecvente și variate: *foliculită* banală, *piodermite* (ectime, impetigo), *pemfigus* (în special, pemfigusul contagios al nou-născuților) etc. Dintre toate afecțiunile stafilococice, cele cutanate sînt cele mai frecvente (într-un spital de copii, s-au constatat într-o proporție de 88,5% din totalul infecțiilor stafilococice)[44].

Sindromul de „piele opărită“[18] *(staphylococcal scalded-skin syndrome* sau *SSSS)* este o manifestare cutanată particulară, provocată de unele tipuri de *Staph. aureus* (aparținînd grupului fagic II), care produc o *to-*

xină exfoliativă. Această toxină provoacă un clivaj al stratului epidermic, cu formarea de flictene și detașarea epiteliului la o atingere ușoară (semnul Nicolsky). Sindromul este comun la copii și mai rar la adulți. Aspectul este de eritem solar, fiind urmat de descuamație. Vindecarea este rapidă, iar prognosticul favorabil. Poarta de intrare a infecției stafilococice este reprezentată de plăgi infectate sau furuncule.

Sindromul trebuie deosebit de eritemele alergice și îndeosebi de *necroliza epidermică toxică*, descrisă de Lyell în 1956 (variantă a eritemului multiform cauzat de medicamente). Acest eritem fusese descris în 1878 de Ritter sub denumirea de *dermatită exfoliativă a sugarului*. Diferențierea de *SSSS* poate fi dificilă, mai ales că, după unii autori, și *sindromul Lyell* poate fi produs de stafilococ[30]

Erizipelul stafilococic. Este caracterizat — ca și erizipelul streptococic — printr-un placard de dermită acută. Acesta evoluează însă mai torpid, are o culoare roșie violacee, fără contur precis (fără burelet), este mai puternic infiltrat, apărînd dur și aderent. Placardul este mai rece la pipăit decît țesutul învecinat, fapt care trebuie pus în legătură cu tromboflebitele, care apar în preajma placardului de dermită, caracteristice infecției stafilococice. Erizipelul stafilococic apare rar, survenind la persoane debilitate. Are un prognostic mai grav decît erizipelul streptococic.

Stafilococia malignă a feței. Este o formă particulară a infecției stafilococice a feței, caracterizată printr-un bloc inflamator, care cuprinde un conglomerat de leziuni stafilococice, format dintr-o dermită, presărată cu focare necrotice, pustule, furuncule, limfangită, tromboflebită a vaselor vecine. Deoarece se localizează cel mai frecvent la buza superioară, această afecțiune are o evoluție și un prognostic grav, putînd determina tromboflebite intracraniene, în special tromboflebita sinusului cavernos. Stafilococia malignă a feței se însoțește frecvent de septicemie, fiind una dintre cele mai severe forme clinice ale infecției stafilococice.

Afectarea foliculilor pilоși, a glandelor sudoripare și sebacee, precum și a țesutului subcutanat duce la tablouri clinice cunoscute: *furuncul, sicozis, hidrosadenită, abcese* și *flegmoane*, dintre care cele mai profunde (perirenale) procură dificultăți de diagnostic.

Infecții osteoarticulare. *Osteomielita* are ca etiologie, în majoritatea cazurilor, stafilococul. Boala, care este o panosteită (osteită și periostită), poate rezulta fie printr-o infecție directă (traumatism), fie pe cale hematogenă, în cadrul unei septicemii. Survine mai ales la copii și la tineri, afectînd îndeosebi zonele juxtaepifizare ale osului. *Artrita supurată* poate surveni în cadrul unei septicemii sau prin inoculări septice directe (traumatisme, injecții septice).

Infecții nazofaringiene. Unele *angine* sau *amigdalite* pot avea o etiologie stafilococică. Uneori, acestea se pot însoți de o *scarlatină stafilococică*, cu exantem caracteristic[29]. Este o afecțiune rară, care poate avea o poartă de intrare extrafaringiană (plagă operatorie, uterină; inoculare incidentală — abces stafilococic după o injecție). *Otitele* și *sinuzitele* sînt, în ultimul timp, determinate frecvent de stafilococ.

Infecții respiratorii. *Pneumonia* (vezi și cap. 21), *bronhopneumonia, abcesul pulmonar, pleurezia purulentă* survin cel mai frecvent la copilul mic, mai ales la sugar, la distrofici și la bătrîni debilitați. De asemenea, apar frecvent sub formă de *complicații bacteriene*, în cursul unor in-

Scanned with OKEN Scanner

fecţii respiratorii (gripă[39], rujeolă[1], tuse convulsivă). Deseori, manifestările pulmonare stafilococice apar ca *metastaze*, în cadrul unei *septicemii*, avînd ca punct de plecare alte leziuni stafilococice, des cutanate (piodermite, furuncule). Sugarii se pot infecta de la *mastitele* stafilococice ale mamelor.

Aspectul clinic al pneumoniilor stafilococice este sever, fiind însoţit de stare toxică şi manifestări exsudative hemoragice şi supurative, cu apariţia de abcese şi pleurezii purulente sau de piopneumotorax (vezi fig. 39).

Evoluţia poate fi uneori supraacută, putînd duce la moarte în 24—48 ore (pneumonii stafilococice fulgerătoare), iar alteori subacută.

Examenul radiologic arată, pe lîngă imaginile uzuale de condensare pulmonară, imagini caracteristice stafilocociilor pulmonare, sub forma unor bule de emfizem (imagini rotunde), microabcese, condensări zonale.

Evoluţia afecţiunilor pulmonare stafilococice este dificilă, cu letalitate mare, mai ales la sugari, la bătrîni şi la debilitaţi[12].

Infecţii stafilococice digestive. *Toxiinfecţia alimentară stafilococică* prezintă un tablou mai mult sau mai puţin sever de gastroenterită acută, cu fenomene toxice intense; incubaţia este foarte scurtă. *Enterocolita stafilococică infantilă* prezintă tablouri clinice variate, de la forma supraacută, cu moarte în colaps în 24—48 ore, pînă la enterocolitele obişnuite.

Enterocolita postantibiotice poate surveni la pacienţi trataţi cu antibiotice cu spectru larg sau asocieri de antibiotice, care duc la eliminarea florei intestinale, urmate de selectarea şi multiplicarea intensă a unui stafilococ rezistent la antibiotice utilizate. După 3—6 zile de la începutul tratamentului cu antibiotice, apare brusc un tablou de enterocolită acută, cu scaune apoase nenumărate „de tip holeriform". Sînt prezente, de asemenea, fenomene toxice renale, febră, astenie extremă, cefalee, insuficienţă circulatorie. Moartea se produce prin dezechilibru hidroelectrolitic, fenomene toxice nervoase şi colaps, survenind rapid în formele supraacute. Enterocolita postantibiotice gravă, cu evoluţie letală, apare uneori în serviciile de chirurgie, în urma administrării profilactice înainte şi după operaţie.

Infecţii genitourinare şi mamare. Stafilococul poate determina *metroanexite* cu evoluţie severă (după naşteri sau avorturi). *Mastita stafilococică puerperală*, manifestare frecventă, procură mari dificultăţi terapeutice şi epidemiologice în maternităţi şi pericol iminent de infecţie pentru sugar.

Infecţii urinare, cu stafilococi rezistenţi la antibiotice, apar relativ frecvent (pielonefrită, cistită, prostatită, veziculită).

Infecţiile sistemului nervos: *abces cerebral* (poate surveni în cursul unei septicemii), *meningită stafilococică*.

Infecţii ale aparatului cardiovascular şi ale sîngelui. *Endocardita ulcerovegetantă stafilococică* (a crescut în frecvenţă de 6 ori în ultimii ani)[26] sau *pericardita purulentă*, mai rar *miocardita stafilococică* sînt frecvente în cursul septicemiei stafilococice. În ultimii ani, au apărut frecvent *endocardite cu stafilococi coagulazonegativi (Staph. epidermidis)*, mai ales după operaţii pe cord deschis[5, 24]. *Flebita stafilococică* este o complicaţie frecventă a infecţiilor stafilococice cutanate şi subcutanate (uneori, apare prin inoculare directă, în urma unor injecţii sau unor perfuzii intravenoase septice).

Septicemia stafilococică (vezi şi cap. 17) este una dintre cele mai gra-

Scanned with OKEN Scanner

ve forme clinice ale infecției stafilococice și cea mai frecventă dintre septicemii (70—80%). Poate rezulta în urma unor infecții stafilococice: tegumentare, plăgi septice, manopere operatorii septice (în special obstetricale). Poarta de intrare uterină și cea cutanată (furuncule, abcese) sînt cele mai frecvente; ultima trece des neobservată, mai ales cînd fenomenele inflamatoare locale au dispărut.

Clinic, septicemia stafilococică are aspectul unei boli grave, cu: febră mare și neregulată, frisoane, erupții cutanate hemoragice sau pustuloase, prin embolii septice intracutanate (vezi fig. 35), tulburări nervoase, insuficiență circulatorie, tulburări respiratorii, adesea icter, splenomegalie, atingere renală, anemie și uneori leucopenie (20% din cazuri), în loc de leucocitoză. În orice organ, pot să apară metastaze (cele mai grave sînt metastazele intracraniene și intrahepatice). Metastazele pleuropulmonare sînt severe, deși mai accesibile terapeuticii. Prezența unei endocardite agravează și mai mult prognosticul (endocardite postoperatorii cu stafilococ alb, endocardite tricuspidiene).

Evoluția este gravă. Există forme supraacute cu șoc infecțios stafilococic (5—13% din cazuri)[43], pe lîngă cele acute sau subacute, și prelungite, uneori săptămîni și luni. Mortalitatea, altădată foarte mare (80—90%), a putut fi mult scăzută prin antibiotice (25—20%). Prognosticul, care se menține grav, depinde de sensibilitatea la antibiotice a stafilococului respectiv, de precocitatea și de buna conducere a tratamentului (durată, alegerea antibioticelor, doză).

Sindromul șocului toxic (stafilococic) este rezultatul producerii *in vivo*, la nivelul unei infecții stafilococice, a unei exotoxine: *enterotoxina F* (exotoxina pirogenică C). Clinic, este caracterizat printr-un debut dramatic, cu febră mare, eritem generalizat (urmat de descuamație), hipotensiune ori stare de șoc și variate manifestări organice determinate de toxemie. Mortalitatea este de 5—10%[30] (vezi și cap. 126).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția infecțiilor stafilococice este variabilă. Formele supraacute produc moartea în 1—2 zile. Multe alte infecții stafilococice au tendință la prelungire și cronicizare, manifestîndu-se uneori luni și ani (osteomielite, în special), prin puseuri evolutive de noi focare septice.

Se remarcă tendința și la reinfecții în lipsa unei imunități eficace și chiar o tendință de sensibilizare față de infecția stafilococică.

Prognosticul infecțiilor stafilococice depinde de forma clinică, fiind mai variabil pentru infecțiile cutanate. Chiar în cazul acestora, prognosticul poate fi agravat de eventualitatea unei septicemii, care poate fi declanșată de o leziune stafilococică, cutanată minimă.

Prognosticul infecțiilor stafilococice se menține sever, din cauza marii frecvențe a stafilococilor rezistenți la antibiotice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al infecțiilor stafilococice este simplu pentru unele manifestări tipice (furuncul, sicozis, stafilococie malignă), dar mai dificil în septicemii, supurații profunde etc. Anamneza și ancheta epidemiologică (contact cu afecțiuni stafilococice, intervenții septice, traumatisme septice etc.) pot orienta diagnosticul. Examenul clinic, examenele radiologice (pulmonare, osoase), punctiile exploratoare etc. contribuie la punerea diagnosticului, care trebuie neapărat completat cu examenul bacteriologic.

Scanned with OKEN Scanner

Izolarea stafilococului din diferite produse patologice (puroi, exsudate, sînge, focare osoase etc.) de la bolnavi confirmă diagnosticul. În acest scop, se folosesc mediile de cultură uzuale (uneori este necesară folosirea unui mediu selectiv, cu ClNa 9 g %). Izolarea stafilococului din fecale, în cultură pură, are valoare numai în enterocolitele postantibiotice și în toxiinfecțiile alimentare. Izolarea stafilococului din sînge, dacă s-a făcut cu o tehnică corectă a hemoculturii și stafilococul se află prezent în rețeaua de fibrină din balonul de hemocultură, pledează în mod evident pentru diagnostic.

După izolarea stafilococului se efectuează *testele de patogenitate*. Izolarea stafilococilor din țesuturi sau din produse patologice, în cursul unor infecții, nu necesită cercetarea caracterelor de patogenitate *in vitro*. Testele de patogenitate se efectuează mai ales în cazul cercetărilor epidemiologice, pentru stafilococii izolați din nas, de pe tegumente sau diferite obiecte.

Unele precauții trebuie luate în situația cînd se izolează *Staph. epidermidis*, pentru a decide dacă este agentul unei endocardite (septicemii) sau un contaminant de pe tegument. Izolarea în mai mult de 2 hemoculturi consecutive și prezența unei proteze valvulare, pledează pentru o septicemie cu acest stafilococ[30].

Izolarea stafilococilor trebuie urmată de fiecare caz de determinarea sensibilității la diferite antibiotice, avînd în vedere comportarea lor diferită, după tulpini, față de antibiotice.

Determinarea anticorpilor anti-acid teichoic[30]. În ultimii ani, se folosește în scop de diagnostic și de control al evoluției bolii stafilococice, determinarea anticorpilor față de acidul teichoic (component al capsulei bacteriene).

Prezența de anticorpi anti-acid teichoic (urmăriți în dinamică), în titru de peste 1/4, pledează pentru prezența unei metastaze stafilococice profunde, clinic nedecelabilă, iar în cazul unei endocardite cu germen neizolat, pledează pentru etiologia stafilococică.

Scăderea titrului, în mod treptat, anunță o evoluție favorabilă (vindecare), în timp ce creșterea titrului anunță o reșută a bolii stafilococice (test util pentru conducerea tratamentului și în special a duratei acestuia). Valoarea predictivă este evaluată la 92% (un test negativ nu exclude infecția stafilococică)[30].

TRATAMENT

Tratamentul infecțiilor stafilococice, mai ales al celor „majore", este unul din cele mai dificile, deoarece:

— stafilococii posedă o sensibilitate variată la antibiotice, fiind *rezistenți la multiple antibiotice* (antibiograma este obligatorie!);

— în infecțiile stafilococice, se formează *focare greu de sterilizat* (abundență de țesut necrotic și fibrină, care împiedică realizarea unei concentrații mari de antibiotice), care produc multiple recăderi ale bolii;

— se pot dezvolta *focare septice în organe vitale și inaccesibile* (sau greu accesibile) unor intervenții directe (endocardice, intracraniene, intrahepatice);

— *nu se dezvoltă o imunitate eficientă*, iar evoluția se face, deseori, pe *organisme cu rezistență deficitară* (uneori, numai temporară sau în cursul unor boli virale anergizante).

În tratamentul infecțiilor stafilococice, se vor avea în vedere următoarele *principii*:

1. În *infecțiile minore tegumentare*, se aplică *măsuri simple locale* (dezinfecție cu alcool iodat și protecție cu pansament). Aplicarea unui

Scanned with OKEN Scanner

unguent cu *clorhexidină* (Hibitan) sau cu *neomicină+bacitracină* este deseori utilă. Antibioticele pe cale generală, în aceste afecțiuni, sînt cu totul inutile.

2. În *infecțiile severe*, trebuie să se depisteze *poarta de intrare* și *focarele septice*, pentru a fi asanate (drenaje, excizie). De ex., într-o septicemie după un avort septic, se va îndepărta materialul septic intrauterin. Toate focarele septice trebuie descoperite și evacuate (puncție, aspirație sau intervenție chirurgicală cu drenaj).

3. *Alegerea antibioticelor*. Cît timp nu se cunoaște încă sensibilitatea stafilococului la antibiotice (izolare și antibiogramă) și mai ales în infecțiile cu stafilococ de spital (septicemii, pneumonii, endocardite), se va considera de la început că stafilococul este rezistent la antibioticele uzuale; în consecință, se recurge la *oxacilină*, sau altă penicilină semisintetică (6—12 g/zi, la adult), sau la alte antibiotice active ca: *rifampicină, eritromicină, kanamicină, gentamicină, lincomicină* sau o *cefalosporină*. În septicemii grave și în endocardite acute, se recurge la o *asociere de antibiotice*, cea mai recomandabilă (cu efect sinergic), fiind o *betalactamină+un aminoglicozid* (de ex., oxacilină+gentamicină), sau rifampicină+aminoglicozid.

După *stabilirea sensibilității la antibiotice a stafilococului izolat* (prin antibiogramă), se recurge la antibioticul (sau antibioticele) arătate ca active. Trebuie să se țină seama că aprox. 90% din stafilococi sînt rezistenți la penicilina G, ceea ce exclude practic acest antibiotic din terapeutica infecțiilor stafilococice.

Tratamentul cu antibiotice în infecțiile stafilococice severe (septicemii îndeosebi) trebuie efectuat cu doze mari pe zi și pe o durată mare de timp, cam 14 zile de convalescență (în medie 6 săptămîni pentru o septicemie cu endocardită). În infecțiile cutanate minore, s-au obținut rezultate bune cu minociclină[17]. În controlul efectului terapeutic, se recurge la testul anticorpilor anti-acid teichoic.

4. S-a sugerat utilizarea de *ser antistafilococic* în cazurile cu *toxemie intensă*[32]. Imunizarea activă cu *anatoxină stafilococică*[37] sau (mai bine) cu *autovaccin* poate fi încercată în stafilococii cu evoluție cronică, torpidă. Se pot folosi, de asemenea, și *gammaglobuline* în doze mari (6—12 ml/zi) și repetate.

5. *Transfuzia de sînge* este indicată numai în cazurile cu *anemie mare*, rezistență scăzută și evoluție torpidă a bolii.

6. Hormonii *corticosteroizi* dau rezultate favorabile în terapia septicemiilor stafilococice severe (scade toxemia, se ameliorează starea generală), cu condiția expresă ca tratamentul antimicrobian să fie compus din antibiotice la care stafilococul respectiv este sensibil.

7. Măsurile igieno-dietetice, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, a insuficienței renale și circulatorii au o mare valoare.

PROFILAXIE

Profilaxia infecțiilor stafilococice cuprinde măsuri complexe, necesitînd o *atenție deosebită pentru următoarele sectoare*:

— spitale de orice specialitate (infecțiile stafilococice constituie un potențial epidemiologic periculos);

— maternități, secții de nou-născuți, colectivități de copii mici;

— sector alimentar.

Desigur, mai sînt numeroase alte sectoare, unde problema profilaxiei acestor infecții se poate pune cu acuitate (colectivități de muncă rurală, întreprinderi, fabrici etc.). De aseme-

Scanned with OKEN Scanner

nea, problema se pune și pentru focarele familiale, în care infecția trecînd de la mamă la copil poate lua forme severe.

Lupta împotriva surselor de infecție este cea mai dificilă; măsurile vor începe prin depistarea clinică și bacteriologică a tuturor manifestărilor infecției stafilococice, dintre care cele supurative și deschise ale tegumentului și mucoaselor sînt cele mai periculoase. *Toate cazurile de infecții stafilococice depistate trebuie luate în evidență, înregistrate ca orice boală transmisibilă și izolate strict în camere individuale.* În unele spitale, s-au organizat secții separate pentru izolarea acestor bolnavi[35]. Personalul spitalicesc cu afecțiuni stafilococice trebuie tratat și, pe cît posibil, izolat pînă la vindecare. Această măsură devine obligatorie în cazul personalului din sălile de operații, din centrele de sterilizare, din centrele de preparate biologice, din secțiile de nou-născuți și de sugari sau din secțiile cu boli virale (predispozante la suprainfecții stafilococice), din sectorul alimentar.

Infecțiile stafilococice cutanate incipiente trebuie tratate cu *violet de gențiana* 1% sau cu o *pomadă* cu antibiotice de utilizare locală, ca *bacitracină, neomicină,* sau cu o pomadă cu *clorhexidină* (Hibitan). Pentru dezinfecția mîinilor, se poate utiliza săpun cu hexaclorofen sau soluții de compuși de amoniu. S-a recomandat ca folosirea de soluții 3% de hexaclorofen (eficiente pentru dezinfecția mîinilor personalului și a tegumentului la sugari în maternități) să se facă cu prudență (toxicitate pentru nounăscut în special pentru sistemul nervos)[9].

Purtătorii de stafilococ patogen din personalul spitalului trebuie depistați prin examene bacteriologice periodice efectuate pentru narine și mîini. Se preconizează pentru spitalele mari, un adevărat „serviciu de gardă bacteriologic". Stafilococii izolați trebuie cercetați prin teste de patogenitate, determinîndu-se tipul fagic (unele tipuri au potențial epidemic). Purtătorii depistați vor fi obligați să poarte o mască, cu mai multe straturi de tifon, care să acopere, obligatoriu, și nasul.

Pentru *sterilizarea purtătorilor,* s-au folosit diferite metode de aplicare locală a unor antibiotice, care să nu fie necesare în tratamentul antimicrobian pe cale generală al bolnavului. Se folosesc, astfel, *unguente* cu *bacitracină* sau cu *neomicină* sau cu *gramicidină+neomocină,* care s-au dovedit eficace și care se pot aplica în narine și pe tegument (aplicate în nas, de 4 ori pe zi, timp de 7—14 zile, au dus la suprimarea stării de purtător). În același scop, se utilizează *clorhexidina* (Hibitan), în cremă 1%. Alți autori cred că nu este justificat să se facă o dezinfecție nazală de rutină a personalului, deoarece numai anumite tipuri fagice de stafilococ sînt periculoase epidemiologic.

Rifampicina (care are proprietatea unică de a fi secretată extern în concentrații mari) este recomandabilă pentru sterilizarea purtătorilor nazali de stafilococ (de preferință în asociere cu alt antibiotic antistafilococic, pentru a se preveni rezistența, rapid instalabilă, la rifampicină)[30].

Lupta împotriva căilor de transmitere, deși complexă, este aceea care dă rezultate mai sigure, fiind recomandabilă în practică. În spitale, aceste măsuri se confundă în mare parte cu aplicarea minuțioasă și strictă a tehnicii aseptice și a măsurilor de dezinfecție și de sterilizare.

În acest scop, se vor urmări: evitarea contactelor infectante directe, între bolnavii sau purtătorii de stafilococ și persoanele receptive. Măsurile de igienă a aerului vor urmări

Scanned with OKEN Scanner

împiedicarea contaminării acestuia cu stafilococii din produsele patologice uscate, din pături, din cearșafuri contaminate cu stafilococ. Este necesară dezinfecția periodică a aerului din spațiile închise (formolizare) și o ventilație care să nu agite aerul. Controlul circuitelor rufăriei murdare și contaminate este important (transportul în recipiente închise, dezinfecția lor; pansamentele nerecuperabile se ard în crematoriu).

Foarte importantă este sterilizarea instrumentelor medicale folosite și a obiectelor de îngrijire (ploști, termometre, spatule etc.) și evitarea aglomerării de paturi în camere.

Pentru protecția celor deosebit de receptivi (sugari, debilitați, bolnavi cronici, bătrîni), precum și a bolnavilor cu viroze respiratorii, care predispun la suprainfecții stafilococice, este necesară izolarea lor în camere individuale sau cu 2—3 paturi.

Măsurile de igienă generală, personală și educație sanitară completează această profilaxie.

În spitale, se mai pune problema *utilizării rațională și cu indicații foarte stricte a antibioticelor*, a corticosteroizilor, care scad rezistența la infecție, și păstrarea unor *antibiotice de rezervă,* care nu vor fi folosite decît în infecții severe cu stafilococ rezistent la antibioticele uzuale. S-a propus, pentru a evita apariția de rezistență, de a se schimba antibioticele folosite pe întregul spital la anumite intervale.

Profilaxia infecțiilor stafilococice, mai ales a celor de spital, este una din cele mai importante, necesitînd astăzi, ca și combaterea infecțiilor intraspitalicești, constituirea de comitete pe spital, alcătuite din clinicieni și bacteriologi, sub conducerea unui epidemiolog.

Profilaxia specifică. Vaccinurile și anatoxinele antistafilococice încercate pînă acum nu au dat rezultate protectoare pentru a fi introduse în practică[15, 37].

BIBLIOGRAFIE

1. BALȘ, M. — Infecția stafilococică, *Med. interna (Buc.)*, 1957, *4*, 483.
2. BALBER, M., DUTTON, A. — Antibiotic Resistant Staphylococcical Outbreak in a Medical and a Surgical Ward, *Lancet*, 1958, *II*, 64.
3. BATZOKAS, A. C. și colab. — Control and Eradication of Methicillin-Resistant St. aureus on a Surgical Unit, *New Engl. J. Med.*, 1984, *311*, 1 422.
4. BRISON, J., DENIS, F. — Les microcoques agents pathogènes occasionels *Presse méd.*, 1939, *41*, 1 409.
5. BRANDT, L., SWAHN, B. — Subacute Bacterial Endocarditis Due to Coagulase Negative St. albus, *Acta med. scand.*, 1960, *166*, 125.
6. CODIȚĂ, IRINA — Enterotoxinele stafilococice, *Bacteriol. (Buc.)*, 1985, *30*, 223.
7. EFFERSOE, P., KJERULF, K. — Clinical Aspects of Outbreak of Staphylococcal Food Poisoning during Air Travel, *Lancet*, 1975, *II*, 599.
8. GODFREY, D., SMITH, M. — Hospital Hazard of Staphylococcic Sepsis, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, *166*, 1 197.
9. HUSSEY, H. — Hexaclorophene Bathing of Neonates, *J. Amer. med. Ass.*, 1975, *233*, 172.
10. HEIM, M. și colab. — Hyperimmunoglobulinemie E und rezidivierende Staphylokokeninfekte, *Dtsch. med. Wschr.*, 1985, *110*, 1 535.
11. IEREMIA, T. — Genul Staphylococcus. În: Bacteriologie medicală, vol. 2, (sub red. BÎLBÎE, V., POZSGI, N.), Ed. medicală, Buc., 1985.
12. ISTODOR, N. — Stafilococia pleuropulmonară, Teză de doctorat, I.M.F.-București, 1966.
13. KUNDSIN, R. și colab. — Ecology of Staphylococcal Disease, *J. Amer. med. Ass.*, 1963, *185*, 159.
14. KAYSER, F — Meticillin-Resistant Staphylococci, *Lancet*, 1975, *II*, 650.
15. LAVOIPIERRE, G. și colab. — A Vaccine Trial for Neonatal Staphylococcal Disease, *Amer. J. Dis. Child.*, 1971, *122*, 377.
16. LYELL, A. — Outbreack of Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Staphylococci, *Lancet*, 1969, *I*, 787.
17. LEIGH, D., SIMMONS K. — Effect of Minocycline on Tetracycline-Resistant Staph. aureus, *Lancet*, 1974, *I*, 1 003.

Scanned with OKEN Scanner

33

INFECȚII PNEUMOCOCICE

Infecțiile pneumococice sînt foarte răspîndite și se manifestă clinic prin variate tablouri morbide (pneumonie, meningită, septicemie, bacteriemie etc.). Printre infecțiile bacteriene, bolile determinate de pneumococ au ocupat și ocupă încă un capitol important atît ca morbiditate, cît și ca mortalitate.

Pneumococul a fost izolat din salivă, simultan, de Pasteur și de Sternberg, în 1881[4]. În 1886, s-a demonstrat rolul pneumococului în etiologia pneumoniei (Fränkel, Weichselbaum, Talamon). S-au identificat apoi tipurile serologice de pneumococ și s-a aplicat seroterapia antipneumococică.

Infecția pneumococică s-a situat mult timp printre cele mai grave. Astfel, mortalitatea pneumoniilor era de 20—40%, iar a meningitelor pneumococice de 97—100%. Introducerea sulfamidelor și apoi a antibioticelor a adus o substanțială ameliorare a prognosticului acestor boli (concomitent, prin larga lor utilizare, a scăzut ponderea pneumococului în etiologia pneumoniilor). Frecvența pneumococului în etiologia meningitelor bacteriene s-a menținut și chiar a crescut, iar mortalitatea a rămas printre cele mai mari în aceste meningite.

În prezent, pneumococul este una din cauzele principale de morbiditate din S.U.A., unde provoacă anual 150 000—570 000 cazuri de pneumonie, cu o mortalitate de 5%; în cazurile însoțite de bacteriemie, la persoanele imunodeprimate, mortalitatea este de 15—30%[9, 10, 15].

ETIOLOGIE

Pneumococul *(Streptococcus pneumoniae)* este un saprofit al cavității bucale și al căilor respiratorii superioare, unde se întîlnește la 60% din persoane (purtători sănătoși).

Pneumococul este un *coc* ovalar, cu aspect lanceolat, *grampozitiv* și așezat în *diplo* (izolat sau în lanțuri scurte). În preparate din exsudate, pneumococul apare înconjurat de o *capsulă* (lipsește în preparatele din cultură), care constituie o „armură" față de fagocite, conferindu-i o rezistență crescută și caracterul de *virulență*. Capsula conține un polimer polizaharidic, antigen capsular specific fiecărui tip serologic de pneumococ.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumococul mai conține *substanța C* (hidrocarbonat specific în peretele celular), o *proteină nespecifică* în corpul microbian și o altă *proteină specifică* de tip (analogă substanței „M" a streptococilor beta-hemolitici).

Celula bacteriană secretă o *hemolizină*, responsabilă de o hemoliză de tip *alfa* (și la 40% din pneumococi de tip *beta*)[8] pe agar-sînge. Față de această hemolizină, organismul produce anti-hemolizine, al căror titru ar avea aceeași valoare, ca și titrul anti-streptolizinelor în infecția streptococică. Pneumococii mai produc o *hialuronidază* și *enzime autolitice*, care contribuie la autodistrugerea bacteriei (autoliză în mediile de cultură) și care, probabil, activează și fenomenul de solubilitate a pneumococilor în bilă, denumit și *fenomenul Neufeld*.

Pneumococul crește bogat, *în culturi*, dacă pe mediile uzuale se adaugă albumină (ser, ascită, sînge) în proporții de 5—10% și glucoză, în proporție de 0,5%, cu un *p*H de 7,5. Este aerob și facultativ anaerob. Rezistența în mediul extern este slabă (chiar în culturi, viabilitatea pneumococilor este redusă).

Virulența pneumococilor variază mult. Există tulpini extrem de virulente, în special acelea proaspăt izolate din produse patologice sau trecute pe șoareci. Cele mai sensibile animale pentru infecția experimentală cu pneumococ sînt șoarecii, care — inoculați pe cale intraperitoneală cu 0,5 ml spută, în prealabil emulsionată — fac o septicemie cu evoluție mortală în 48 de ore. Șoarecele este utilizat pentru izolarea pneumococului dintr-un produs patologic cu floră variată (spută).

Clasificarea pneumococilor[6]. Prin teste specifice (aglutinarea cu seruri specifice de tip, testul de umflare a capsulei, testul opsonocitofagic și bactericid și testul de protecție a șoarecilor) s-au identificat *83 de tipuri capsulare*, cele mai importante pentru patologia umană fiind tipurile 1—8, 12, 14 (mai frecvente la copii), 19, 23, 25, 51 și 55[5]. Circa 80% din pneumoniile pneumococice și alte infecții pneumococice sînt provocate de aceste *14 tipuri*[5, 21].

Identificarea tipurilor de pneumococ prezintă în primul rînd un interes epidemiologic, stabilirea prevalenței unor tipuri servind pentru producerea unui *vaccin polivalent*[17]. Cunoașterea tipurilor prezintă și interes clinic, ținînd seama că unele tipuri de pneumococ sînt constant mai virulente; în pneumonii, tipul 3 dă o mortalitate de 48%, iar tipul 1 numai de 6%[3, 4].

Sensibilitatea pneumococilor la antibiotice (tabelul LXVIII) este, în multe privințe, asemănătoare cu a streptococilor beta-hemolitici. În general, *pneumococii sînt foarte sensibili* la mai multe antibiotice, *penicilina* fiind *antibioticul de elecție*, urmată de eritromicină și cefalosporine.

În 1963, s-au identificat *tulpini de pneumococ rezistente la tetraciclină* (circa 13%)[7,11,12,16].

După 1970, s-au semnalat în Africa de Sud, Canada, S.U.A., Anglia[1,20], precum și în țara noastră[17,18,19] *tulpini de pneumococ rezistente la penicilină* (0,5—1%) sau parțial rezistente (2—5%). S-au raportat, de asemenea *tulpini rezistente la cefalotină, eritromicină, lincomicină*[22].

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile pneumococice apar *sporadic*, dar uneori și cu caracter *epidemic*, mai ales în colectivități aglomerate și în spitale (infecții încrucișate). În epidemiile de viroze respiratorii (gripă), infecția pneumococică poate deveni o suprainfecție bacteriană dominantă, curba pneumoniilor pneumococice urmînd aproape exact profilul curbei epidemice gripale.

Infecțiile pneumococice survin la orice *vîrstă*, dar mai ales la copii și la vîrstnici, ca și la persoane cu rezistență scăzută. Ele apar și se răspîn-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXVIII

Sensibilitatea pneumococilor la antibiotice și la unele chimioterapice

Gradul	Antibiotice	Observații
Foarte sensibili	*Peniciline* (clasice și semisintetice) *Cefalosporine* *Eritromicină* *Cloramfenicol* *Rifampicină* *Lincomicină* *Tetraciclină*	Din 1971, s-au semnalat (rare) *tulpini rezistente la penicilină* Tulpini *rezistente la tetracicline* (5—23%) Unele tulpini sînt *rezistente* la: eritromicină, lincomicină, cloramfenicol, cefalotină
Moderat sensibili	Sulfamide	
Puțin sensibili sau rezistenți	Streptomicină și alte aminoglicozide Polimixină Nitrofurani	Neindicate în tratament

desc mai ales în regiunile temperate și reci; dintre anotimpuri, sînt mai frecvente *iarna* și *primăvara*.

Sursele de infecție sînt numeroase. Pe lîngă bolnavi, există numeroși purtători sănătoși de pneumococi. Din starea de purtător, pot rezulta și îmbolnăviri, cu ocazia scăderii rezistenței organismelor respective.

Transmiterea infecțiilor pneumococice se realizează (de obicei) direct, aerogen, prin inhalarea picăturilor de secreție nazofaringiană contaminate. Transmiterea indirectă prin rufărie și obiecte proaspăt contaminate este, de asemenea, posibilă.

Perioada de contagiozitate este variabilă (tratamentul cu antibiotice o scurtează mult, la 3—4 zile).

Receptivitatea la infecția pneumococică este variabilă, însă, în general, destul de pronunțată, cel mai des realizîndu-se starea de purtător sănătos, de infecție inaparentă. Rezistența naturală poate fi scăzută, prin surmenaj fizic și intelectual, alcoolism, subnutriție, ședere în frig și umezeală, la cirotici, la splenectomizați ori la cei cu disfuncții splenice[2,21].

Imunitatea după boală durează luni sau ani de zile și este specifică numai pentru tipul serologic respectiv.

PATOGENIE

Însușirile patogene ale pneumococului nu sînt precizate satisfăcător. Un rol important îl joacă *capsula*, care constituie un înveliș protector față de fagocitoză, ca și *hialuronidaza*, de care ține probabil puterea invazivă a pneumococului, cu tendința de a provoca bacteriemie sau septicemie[3].

De asemenea, are importanță *virulența* variată a tipurilor de pneumococi, prevalența unui anumit tip pentru o perioadă de timp și crearea unui grad de rezistență specifică din partea organismului, față de tipurile prevalente.

Susceptibilitatea organismului uman față de infecția pneumococică variază mult, fiind influențată de:

Scanned with OKEN Scanner

oboseală, eforturi mari, denutriție, alcoolism, boli cronice și carențiale (ciroză, diabet etc.). Anglosaxonii prezintă o predispoziție crescută (încă neexplicată) de a face infecții pneumococice grave, letale.

Infecțiile virale ale tractului respirator joacă un rol predispozant important, prin leziunile create în mucoasă și prin scăderea rezistenței generale. Alți factori predispozanți sînt: aerul impurificat cu substanțe toxice și iritante, anestezia, decubitul dorsal prelungit etc. Factorii meteoroclimatici (frig, umezeală) influențează, în mod nefavorabil, rezistența. Este posibil ca în declanșarea pneumoniei lobare a adultului să intervină și un factor de sensibilizare.

TABLOU CLINIC

Tablourile clinice ale infecției pneumococice sînt redate în tabelul LXIX. Unele din acestea vor fi descrise amănunțit, la capitolele respective (vezi cap *17, 18, 21, 24).*

TRATAMENT

Deoarece pneumococul este sensibil la mai multe antibiotice, pot fi obținute rezultate foarte bune printr-o antibioticoterapie aplicată la timp și cu doze suficiente.

Penicilina G rămîne antibioticul preferat. Doza 2 000 000—12 000 000 U./24 de ore, în funcție de tipul de boală și de forma clinică.

Eritromicina se utilizează în caz de intoleranță sau rezistență la penicilină. Pentru detalii terapeutice vezi cap. *17, 18, 21, 24.*

PROFILAXIE

Ca *măsuri generale,* se recomandă evitarea aglomerării în spații închise

TABELUL LXIX

Manifestări clinice ale infecției pneumococice

Țesuturi sau organe afectate	*Denumirea bolii*	*Observații*
Nazofaringe și cavități pneumatice adiacente	Angină, amigdalită, rinită, sinuzită, otită, mastoidită	
Aparat respirator	Laringită, traheobronșită, bronșită, pneumonie lobară, bronhopneumonie, abces pulmonar, pleurezie purulentă	Frecvent
Aparat cardiovascular	Endocardită și pericardită	Rar
Peritoneu	Peritonită purulentă	
Ochi	Ulcus serpens corneae	
Sistem nervos	Meningită, encefalită, abces cerebral	Frecvent în etiologia meningitelor
Sînge	Bacteriemie, septicemie	

Scanned with OKEN Scanner

(de locuit și contaminate), creșterea rezistenței nespecifice (odihnă, nutriție), evitarea aerului impurificat și prevenirea tuturor bolilor cronice și a infecțiilor virale respiratorii, care scad rezistența organismului.

Nu este necesară profilaxia cu antibiotice, care poate fi chiar nocivă!

Profilaxia specifică, încercată prima dată în 1911, cu un *vaccin pneumococic total*, la minerii din Africa de Sud, și reluată în 1945 cu un *vaccin cu polizaharizi capsulari* din tipurile 1, 2, 5 și 7, a fost actualizată în 1977 în S.U.A., prin producerea unui *vaccin pneumococic polizaharidic polivalent*, extras din 14 tipuri prevalente de pneumococ. Motivarea actualizării vaccinului a fost faptul că pneumonia pneumococică apare anual la 400 000—500 000 persoane, avînd o letalitate de 5—10%, iar în formele severe, cu bacteriemie, letalitatea este de 30%. Rezultatele obținute sînt bune, protecția în loturile vaccinate față de cel martor fiind de peste 80%[2,5,13,21]. Durata imunității obținute se apreciază la cel puțin 2 ani de la imunizare. Vaccinul este indicat după vîrsta de 2 ani, la cei care suferă de boli cronice, diabet, disfuncții splenice, boli hepatice, renale și cardiorespiratorii[19].

În prezent, se folosește un *vaccin pneumococic cu 23 tipuri* (Pneumovax 23), cu care se vaccinează copii între 6 luni și 5 ani, cu o eficacitate protectivă de 59%[14]. Folosit la adulți, la pacienți cu risc (alcoolism, diabet, boli pulmonare cronice, renale), rezultatele au fost slabe sau nule (din cauza unui răspuns imun alterat al acestora). Persoane sănătoase peste vîrsta de 55 ani au avut un răspuns imun excelent la acest vaccin[15].

Este nevoie de un vaccin mai imunogenic pentru persoanele „cu risc".

Profilaxia cu *penicilină V* (125 mg ×2 pe zi), la copii născuți cu hemoglobinopatii (anemie tip sickle-cell) a dat bune rezultate protective, timp de 15 luni[7].

BIBLIOGRAFIE

1. APPELBAUM, P. C. și colab. — Streptococcus pneumoniae Resistant to Penicillin and Cloramphenicol, *Lancet*, 1977, *II*, 995.
2. AMMAN, A. și colab. — Polyvalent Pneumococcal-polysaccharide Immunisation, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 897.
3. AUSTRIAN, R., GOLD, J. — Pneumococcal Bacteriemia, *Ann. intern. Med.*, 1964, *60*, 759.
4. AUSTRIAN, R. — Random Gleanings from a Life with the Pneumococcus, *J. infect. Dis.*, 1975, *131*, 474.
5. AUSTRIAN, R. — Pneumococcal Infection and Pneumococcal Vaccine, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 938.
6. CALDER, M. și colab. — Importance of Pneumococcal Typing in Pneumonia, *Lancet*, 1970, *I*, 5.
7. GORDON, M. și colab. — Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle-cell Anemia, *New Engl. J. Med.*, 1986, *314*, 1 593.
8. LORIAN, V. și colab. — Pneumococcal Betahemolysin produced under the Effect of Antibiotics, *Appl. Microbiol.*, 1973, *25*, 290.
9. KAISER, A., SCHAFFNER W. — The Prevention of Bacteriemic Pneumococcal Pneumonia, *J. Amer. med. Ass.*, 1974, *230*, 404.
10. MUFSON, M. și colab. — Capsular Types and Outcome of Bacteriemic Pneumococcal Disease in the Antibiotic era, *Arch. intern. Med.*, 1974, *134*, 505.
11. PERCIVAL, A. și colab. — Increased Incidence of Tetracycline-Resistant pneumococci, *Lancet*, 1969, *I*, 998.
12. PULVERER, G. — Tetracyclin-Resistenz bei betahämolysierenden Streptokokken und Pneumokokken, *Dtsch. med. Wschr.*, 1967, *92*, 1 608.
13. RILEY, I. D. și colab. — Immunisation with a Polyvalent Pneumococcal Vaccine, *Lancet*, 1977, *I*, 1 339.
14. RILEY, I. D. și colab. — Pneumococcal Vaccine prevent Deaths from Acute Lower Respiratory — Tract Infections, *Lancet*, 1986, *II*, 877.
15. SIMBERKOFF M. și colab. — Efficacy of Pneumococcal Vaccine in high Risk Patients, *New Engl. J. Med.* 1986, *315*, 1 318.
16. SCHAEDLER, W. și colab. — Pneumonia Caused by Teteracycline Resistant Pneumococci, *New. Engl. J. Med.*, 1964, *270*, 127.

Scanned with OKEN Scanner

34

INFECȚII CU KLEBSIELLA

Infecțiile produse de bacteriile aparținînd genului *Klebsiella* (familia *Enterobacteriaceae*)[6] se prezintă sub variate înfățișări clinice (pneumonie severă, bronșită, otită, meningită, septicemie, infecții urinare), apărînd uneori ca infecții intraspitalicești.

Klebsiella pneumoniae a fost izolată în 1882 din plămînul unui bolnav decedat de o pneumonie severă, de către Friedländer. Importanța în patologia umană a germenilor din acest grup, ca și a altor bacterii gramnegative, rezistente la antibioticele uzuale, a crescut considerabil, în ultimii ani.

ETIOLOGIE

Kleibsielele sînt *bacili gramnegativi,* imobili, majoritatea posedînd și o capsulă constituită din polizaharizi. Membrii genului *Klebsiella* se diferențiază în mai multe tipuri serologice, pe baza antigenului somatic de grup (există 5 antigene *O*) și a antigenului capsular *K* (există peste 70 de antigene capsulare de tip).

Genul *Klebsiella* cuprinde 4 specii patogene pentru om, și anume: *Kl. pneumoniae* (formează 95% din izolările de *Klebsiella* în clinică); *Kl. oxytoca* (o variantă a celei precedente); *Kl. ozenae* (rar), agent al rinitei atrofice cronice purulente (ozena); *Kl. rhinoscleromatis,* agent al rinoscleromului.

Cu ajutorul fagilor specifici, klebsielele pot fi tipate (pînă la 90% în unele cercetări)[10], ceea ce este util pentru cercetări epidemiologice.

Sensibilitatea la antibiotice (tabelul LXX), arată o sensibilitate la aminoglicozide, cefalosporine, cotrimoxazol, mezlocilină, cloramfenicol și rezistență la penicilină, la lincomicină și eritromicină.

EPIDEMIOLOGIE

Membrii genului *Klebsiella* sînt mult răspîndiți în natură (pămînt, praf, aer, apă), precum și în tractul respirator al diferitelor animale. La om, se găsesc în tubul digestiv și în căile respiratorii ale persoanelor normale, la 5—25% dintre aceștia[12]. În secreția bronșică, au fost izolați în 10,3% din cazuri.

Larga utilizare a antibioticelor a favorizat creșterea ponderii, în pato-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXX

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a germenilor din genul Klebsiella

Gradul	*Substanța antimicrobiană*	*Observații*
Sensibili	*Aminoglicozide, cloramfenicol, mezlocilină, piperacilină, cefoxitină, cefotaximă, ceftazidimă, fluorochinolone* (ofloxacină), *cotrimoxazol*	Sensibilitatea variază după tulpini (antibiogramă!)
Puțin sensibili	Sulfamide, cicloserină, tetraciclină	
Rezistenți	Peniciline (inclusiv semisintetice), eritromicină, spiramicină	

logia infecțioasă, a germenilor gramnegativi (rezistenți la antibioticele uzuale). Printre aceștia sînt și germeni din genul *Klebsiella,* a căror patogenitate potențială a găsit condiții favorabile, îndeosebi în unitățile spitalicești, unde incidența lor se află în continuă creștere în etiologia infecțiilor nozocomiale, care apar mai ales la prematuri, la copii mici, la persoanele debilitate și la bătrîni. Într-o epidemie de meningite cu *Kl. pneumoniae* tip 2, într-o unitate de sugari, toate cele 7 cazuri au fost mortale[5]. În etiologia septicemiilor, frecvența germenilor din genul *Klebsiella* aproape s-a dublat; de asemenea, a crescut notabil în pneumonii[13]. Colonizarea intestinului (infecția intestinală) cu klebsiele constituie un rezervor de germeni pentru infecțiile intraspitalicești[11].

Klebsielele dețin un rol etiologic primar în unele enterocolite ale sugarilor (16—17% din cazuri) sau, cu tulpini rezistente la multiple antibiotice, ca suprainfecții în cazurile tratate cu mai multe antibiotice[4].

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Klebsielele provoacă afecțiuni acute ale aparatului respirator, mai ales în condiții de *rezistență scăzută a organismului* (cirotici, persoane subnutrite, bătrîni, copii distrofici) sau în prezența altor *factori favorizanți* (spitalizare în saloane comune, antibioticoterapie și chimioterapie).

Infecțiile cu *Klebsiella* au devenit un factor tot mai frecvent în *infecțiile nozocomiale.* În afară de pneumonia gravă determinată de *Kl. pneumoniae,* bacteriile din acest gen mai provoacă afecțiuni bronșice.

S-au pus în evidență precipitine specifice pentru *Klebsiella* la persoane cu bronșite cronice distructive, bronșiectazii, ceea ce pledează pentru rolul patogen al lor[2]. Klebsielele intervin frecvent, ca invadanți secundari pe organisme debilitate, declanșînd pneumonii secundare și bronșite.

Anatomopatologic, se constată o condensare pulmonară masivă (lobară sau confluentă multilobară), de culoare roșie-cenușie, cu aspect supurativ, mult exsudat purulent și zone abcedate sau în curs de abcedare.

TABLOU CLINIC

Infecțiile cu germeni din genul *Klebsiella* pot realiza variate îmbolnăviri.

Pneumonia și *bronhopneumonia cu Kl. pneumoniae* (b. Friedländer) reprezintă 1—4% din totalul pneumoniilor. Incidența lor a crescut de la 0,2 la 1,2% (între 1937 și 1949), la 2,2—6,5% (după 1950) și la 7—14% (între 1959 și 1962)[8,13]. De obicei, aceste pneumonii sînt *severe*, cu tendință la excavare, stare toxică, spută sanguinolentă și hemocultură pozitivă în 1/3 din cazuri. Evoluția, în lipsa unui tratament antimicrobian eficace, este frecvent mortală, mai ales la bătrîni și la persoane tarate. Se disting *forme fulgerătoare* (evoluție letală în 1—2 zile), *forme medii*, *forme ușoare* și *forme cronice*[3]. Pneumonia se complică frecvent cu abces pulmonar sau cu pleurezie purulentă. Diagnosticul de pneumonie cu *Kl. pneumoniae* se suspectează clinic, la orice pneumonie severă, cu stare de prostrație și rezistență la penicilină și se confirmă prin examenul bacteriologic al sputei (în frotiuri slab colorate, klebsielele pot fi confundate cu pneumococii).

Afecțiuni otorinolaringologice (angine, otite, sinuzite) pot fi provocate de klebsiele (după unii, ar fi responsabile de 1,3—3,1% din infecțiile otice și sinuzale).

Septicemia cu *Kl. pneumoniae*[1,7] este gravă, avînd variate localizări; bacteriemiile însoțesc, de obicei, pneumoniile cu același germen.

Meningita cu Kl. pneumoniae prezintă un L.C.R. purulent și are un prognostic rezervat.

Rinoscleromul, produs de *Kl. rhinoscleromatis*, este caracterizat printr-o inflamație cronică, violacee, cu tendință hipertrofică, de aspect tumoral, a mucoasei nazale și respiratorii. Boala evoluează ani de zile în condiții deficitare de igienă.

Ozena este o afecțiune nazală, în care bacteriile din grupul *Klebsiella* intervin ca germeni de invazie secundară, favorizați probabil de starea modificată a mucoasei.

Infecțiile urinare și *infecțiile genitale* cu *Klebsiella* (pielonefrite, cistite, epididimite, salpingite) se întîlnesc adesea.

Se admite și un rol etiologic în *enterocolitele sugarului*[4].

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnosticul acestor infecții este de o *urgență* deosebită și se bazează pe punerea în evidență (frotiuri și culturi) a klebsielelor, sub forma unor bacili gramnegativi, cu capsulă, ca germeni unici sau predominanți în produsul recoltat.

Prognosticul acestor infecții este *sever*, mai ales pentru septicemii, meningite și pneumonii. La gravitatea acestor cazuri, contribuie și rezistența klebsielelor la antibioticele uzuale, ca și faptul că evoluția acestor afecțiuni se face, mai ales, pe organisme debilitate.

Mortalitatea în pneumoniile cu *Kl. pneumoniae*, care era de peste 80% acum cîteva decenii, a fost redusă la 10—40% prin tratamentul antimicrobian actual.

TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Precocitatea diagnosticului (bazat uneori pe examinarea frotiului direct) este un fapt hotărîtor pentru eficacitatea tratamentului, care trebuie aplicat imediat.

Terapia de elecție constă din asocierea a 2—3 substanțe antimicrobiene. În practică, se recurge la: *streptomicină* (2 g/25 de ore) + *cloramfenicol* (3—4 g/24 de ore) sau *tetraciclină*. Alte antibiotice active: *gentamicina*[9], *colistina* și *kanamicina*.

Dintre antibioticele și chimioterapicele mai noi, sînt active: *mezlocilina*, *piperacilina* (ureidopenicilină); *cefalosporine* de a 2-a și a 3-a gene-

Scanned with OKEN Scanner

rație, ca *cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima*[11] etc.; *fluorochinolone*, ca *ofloxacina, ciprofloxacina*. Într-o cercetare făcută de noi, 86% din tulpinile de *Klebsiella* cu fost sensibile la ofloxacină[14].

Tratamentul antibacterian trebuie continuat 10—14 zile și adaptat după criterii clinice și după antibiogramă.

Medicațiile simptomatice și de susținere (vitamine, gamma-globuline, transfuzii de sînge) sînt utile, mai ales la copii mici, la debilitați și la vîrstnici.

Profilaxie. Măsurile imediate sînt cele prevăzute în profilaxia infecțiilor intraspitalicești. Se vor proteja persoanele mai expuse, cu rezistență scăzută, care vor fi izolate în camere individuale.

BIBLIOGRAFIE

1. BUȘILĂ, V. și colab. — Septicemiile cu bacili Friedländer, *Pediatria (Buc.)*, 1961, *1*, 61.
2. BURNS, M. W. — Precipitins to Klebsiella and other Enterobacteria in the Serum of Patients with Chronic Respiratory Disorders, *Lancet*, 1968, *I*, 383.
3. BRÜDIGAM, B., STAIB, F. — Über eine chronische extrapulm. Klebsiella-Infections, *Med. Welt*, 1960, *12*, 636.
4. DOMOKOS, L., PAP, Z. — Contribuții la studiul incidenței Klebsiella pneumoniae la sugari și copii mici, cu enterocolită acută, *Microbiologia (Buc.)*, 1974, *4*, 339.
5. DORTMANN, A. și colab. — Epidemische Meningitis hervorgerufen durch Klebsiellen Type 2 (Aerobacter), *Dtsch. med. Wschr.*, 1960, *85*, 379.
6. EICKHOFF, TH. și colab. — The Klebsiella-Enterobacter-Serratia Dividion, *Ann. intern. Med.*, 1960, *6*, 1 163.
7. GOLĂESCU, MARIA, CARANICA, CORNELIA — Asupra unui caz de septicemie cu bacil Friedländer, *Med. internă (Buc.)*, 1961, *7*, 1 067.
8. MANFREDI, F. și colab. — Friedländer's Pneumonia, *Ann. intern. Med.*, 1963, *58*, 642.
9. MODDE, H. — In vitro Efficacy of Gentamicin sulfate against Klebsiella pneumoniae, *Schweitz. med. Wschr.*, 1968, *98*, 1 521.
10. POPOVICI, MARCELA și colab. — Fagi adiționali anti-Klebsiella în lizotipia tulpinilor de Klebsiella, *Microbiologia (Buc.)*, 1978, *2*, 85.
11. ROOSENDAAL, R. și colab. — Therapeutic Efficacy of Ceftazidime in a Experimental Kl. pneumoniae in Rats, *J. infect. Dis.*, 1985, *152*, 373.
12. SELDEN, R. și colab. — Nosocomial Klebsiella Infections: Intestinal Colonisation as a Resevoir, *Ann. intern. Med.*, 1971, *74*, 657.
13. VOICULESCU, M. și colab. — Pneumonii cu bacili Friedländer. În: „Omagiu lui N. G. Lupu", Ed. Acad. R.P.R., 1965, p. 555—561.
14. VOICULESCU, M., GOLĂESCU, MARIA, GIUGLEA, MÎNDRUȚA — Cercetări in vitro și clinice asupra unui nou compus 4-oxychinolonic: Ofloxacin, *Viața Med.*, 1987, *34*.

Scanned with OKEN Scanner

35

INFECȚII CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Infecțiile cu *Haemophilus influenzae* (afecțiuni ale tractului respirator, otite, meningite, septicemii) survin fie ca îmbolnăviri primare, fie ca suprainfecții în cursul unor boli virale (gripă, rujeolă etc.).

Haemophilus influenzae a fost considerat, timp de 40 de ani, din eroare, ca agentul cauzal al gripei, în urma izolării lui de la bolnavii din pandemia de gripă din 1889—1890 de către R. Pfeiffer.

Ulterior, s-a precizat rolul acestui germen în etiologia unor afecțiuni respiratorii la copii și la adulți. În ultimii ani, probabil din cauza utilizării largi a penicilinei, rolul *H. influenzae* (insensibil la penicilină) a căpătat o pondere și mai mare în etiologia bolilor infecțioase respiratorii. Anual, apar în S.U.A. 20 000—30 000 de cazuri de infecții invazive severe cu acest germen[14].

TABELUL LXXI

Bacteriile patogene pentru om din genul Haemophilus

Agentul cauzal	*Boala*
H. influenzae	Epiglotită, laringită, bronșită, pneumonie, meningită, septicemie etc.
H. conjunctivitidis (H. aegyptius sau b. Koch-Weeks)	Conjunctivită benignă (se vindecă în 2—3 săptămîni)
H. haemolyticus	Rinofaringită
H. parahaemolyticus	Rinofaringită
H. aprophilus	Condiționat patogen
H. paraprophilus	Condiționat patogen
H. ducreyi	Șancru moale

ETIOLOGIE

Haemophilus influenzae (bacilul Pfeiffer) face parte din genul *Haemophilus* (familia *Brucellaceae*). Speciile patogene pentru om din acest gen sînt prezentate în tabelul LXXI[15].

Este un *cocobacil* de 0,2—0,5 microni, *gramnegativ* și subțire. În forma virulentă, prezintă o *capsulă* (vizibilă în preparatele cu tuș sau la microscopul cu contrast de fază). Antigenul capsular este în legătură cu *virulența* tulpinilor de tip *b* de *H. influenzae* (efect antifagocitar)[19]. Se grupează cîte doi sau în lanțuri scurte, prezentînd un polimorfism considerabil (forme de bacili lungi și chiar filamente sau formațiuni cocice, îngroșate, rotunde). Pentru *culturi*, se folosesc medii care conțin

TABELUL LXXII

Sensibilitatea la chimioterapice şi la antibiotice a H. influenzae

Grad	*Substanţa antimicrobiană*	*Observaţii*
Frecvent sensibil (90—100%)	*Cloramfenicol* *Ampicilina* *Amoxicilina* *Tetraciclina*	Antibiotice de elecţie
		Asocieri: Ampicilină+Cloramfenicol
	Cotrimoxazol *Rifampicina*	
	Cefalosporine, gen. a 3-a	Cefotaxima, moxalactam (latamoxef), ceftriaxona etc.
	Chinolone, gen. a 3-a	Ciprofloxacina, ofloxacina
Puţin sensibil	Eritromicina Colistina Kanamicina Sulfamide Streptomicina	Acţiune îndoielnică (în funcţie de sensibilitate)
Rezistent	Peniciline	

sînge (bacterie „hemoglobinofilă"), geloza-chocolat (componentele globulelor roşii eliminate în mediu), mediul Fildes şi mediul Levinthal. Uneori, izolarea reuşeşte numai pe mediul Levinthal, mediile de rutină fiind insuficiente. Sîngele este necesar în mediu, deoarece conţine 2 factori necesari creşterii cocobacilului: factorul „X" (termostabil) şi factorul „V" (termolabil). Coloniile sînt mici, transparente, netede pentru forma *S* (virulentă) şi granuloase pentru forma *R* (nevirulentă).

Pe baza structurii antigenice capsulare (antigene polizaharidice specifice ale capsulei), tulpinile capsulate au fost împărţite în *6 tipuri serologice*, denumite cu litere de la *a* la *f*. Tulpinile de *tip b* s-au dovedit cele mai patogene, provocînd boli respiratorii, meningite, otite, septicemii, epiglotite acute. *Tipul a* a fost întîlnit la bolnavii cu sinuzite cronice, *tipul e* la adulţi, iar *tipul e* şi *b* frecvent în infecţiile postoperatorii şi post partum. Tulpinile de *tip f* au fost asociate cel mai des cu bronşite şi bronşiectazii[9].

Sensibilitatea la antibiotice (tabelul LXXII) prezintă o deosebită importanţă practică, din cauza modificărilor de sensibilitate apărute de-a lungul anilor. Printre acestea, sînt de reţinut: apariţia de *tulpini rezistente la ampicilină*[8] şi (mult mai rar) la *cloramfenicol* şi o creştere a rezistenţei la *tetraciclină*[7, 21]. Cefalosporinele din generaţia I şi II, eritromicina şi lincomicina nu sînt adecvate tratamentului[21]. *Cotrimoxazolul* (Septrin, Biseptol) însă apare foarte indicat, tulpinile cercetate fiind sensibile în proporţie de 100%[21].

EPIDEMIOLOGIE

Infecţiile cu *H. influenzae* sînt răspîndite îndeosebi printre *copii* mai mici, mai ales la *prematuri* şi la *sugari*. Ele apar în infecţii respiratorii

sporadic, dar care se pot transmite în cazul unor colectivități de sugari, în aglomerații, luînd aspect *epidemic* (o epidemie apărută într-o secție de sugari prematuri a dus la îmbolnăvirea a 19 copii din 30, majoritatea făcînd forme grave de pneumonie și bronșită acută, cu dispepsie și cianoză)[4]. În forma „R", se găsește frecvent în secrețiile nazofaringiene și respiratorii ale adulților sănătoși (saprofiți).

S-a dovedit, prin imunoelectroforeză, prezența de anticorpi specifici (H_1) pentru *H. influenzae* la 69% din bolnavii cu bronșită mucopurulentă, la 25% din cei cu bronșită simplă și numai la 6% din lotul de control[2], ceea ce demonstrează rolul patogen al acestui germen.

Formele virulente „S", mai ales *tipul b*, pot trece din căile respiratorii și pot determina otite, sinuzite, meningite sau septicemii.

PATOGENIE

Haemophilus influenzae se comportă ca un agent inflamator și piogen, determinînd îmbolnăviri ale mucoaselor și ale aparatului respirator, meningite și septicemii.

Receptivitatea cea mai mare o au *copiii mici* (la adulți, serul este capabil să omoare 2 900 000 de cocobacili, în timp ce serul unui copil de 9 luni nu poate omorî nici 2 900 de cocobacili/0,1 ml). La *adulți*, se produce cu timpul, prin contacte repetate, o *imunitate* activă specifică.

Îmbolnăvirile apar mai ales în condiții de scădere a rezistenței (în cursul gripei și al altor boli virale, la bătrînii debilitați, la alcoolici). Intoxicațiile cu alcool ale adultului duc la scăderea marcată a puterii bactericide a sîngelui (scade probabil nivelul complementului sanguin)[10]. Rolul infecției gripale ca factor favorizant în patogenia meningitei cu *H. influenzae* a fost dovedit experimental pe animale (șobolani tineri)[12].

TABLOURI CLINICE

Infecții ale aparatului respirator: *rinofaringită, otită, otomastoidită, sinuzită, laringită*[11], *bronșită, bronșiectazie* (mai ales la copii), *bronhopneumonie*[18], *abces, empieme*. Acestea pot surveni ca afecțiuni primitive sau secundare (în gripă, rujeolă, tuse convulsivă).

Epiglotita acută (vezi și cap. 19), cu sufocație și exitus, descrisă la copil[11], a fost semnalată recent (cu cazuri letale) și la adult (tipul *b*)[22].

Infecții cardiovasculare: *endocardită, pericardită*.

Meningita cu H. influenzae (vezi și cap. *24*)[1, 3, 15, 17] cuprinde 20—25% din totalul meningitelor la copilul pînă la 5 ani.

Tabloul clinic al acestor meningite la sugari este caracterizat printr-o sărăcie de simptome clasice meningiene[3]. Numai 50% prezintă semne, care sugerează prinderea sistemului nervos, în rest dominînd semnele generale, respiratorii și digestive. Puncția rahidiană trebuie făcută la cea mai mică suspiciune sau dubiu. Într-o statistică de 104 cazuri, 25% din cazuri au fost puncționate abia după a 8-a zi de boală, ceea ce a dus la o mortalitate de 53% în acest grup[1]. Netratată satisfăcător și precoce, această meningită evoluează letal. *Letalitatea* (în cazuri tratate) persistă la 10%.

Septicemia cu H. influenzae. Survine tot la *copii mici*, manifestîndu-se prin diferite localizări: *artrită, osteomielită, meningită*[5].

Conjunctivita Koch-Weeks (vezi și cap. *31*). Este produsă de un cocobacil (izolat de Koch și apoi cultivat de Weeks), denumit *H. conjunctiviti-*

Scanned with OKEN Scanner

dis (aegiptius). Este purulentă și contagioasă. După o evoluție de 2—3 săptămîni, boala se vindecă.

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Afecțiunile determinate de *H. influenzae* nu pot fi diagnosticate prin mijloace clinice, ele neavînd o simptomatologie caracteristică.

Examenul bacteriologic (culturi) este indispensabil, mai ales în infecțiile grave (meningită, septicemie), care pot evolua letal, în lipsa precizării etiologiei și a aplicării antibioticelor eficace.

Infecțiile severe cu *H. influenzae* (meningită, septicemie, pneumonie) au un prognostic rezervat, deși acesta s-a ameliorat mult în era antibioticelor (letalitatea în meningita cu *H. influenzae* era de 100%, înainte de introducerea antibioticelor).

TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Ampicilina, amoxicilina și *cloramfenicolul* sînt antibiotice de elecție în tratamentul infecțiilor cu *H. influenzae,* la care s-a adăugat *cotrimoxazolul* (Septrin, Biseptol). Pe un al doilea plan, se situează *tetraciclina,* față de care 10—15% din tulpini sînt rezistente. Dintre noile antibiotice *cefalosporinele din generația a III-a* sînt foarte eficace, și anume: *cefotaxima, moxalactam,* denumit și *latamoxef* etc. Dintre *chinolone* sînt eficace: *ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina.*

În cazurile de meningită, tratamentul cu *ampicilină* se face pe *cale parenterală* (intramuscular sau intravenos), în doză de 200 mg/kilocorp/zi, timp de 10—14 zile[20].

În cazurile de *tulpini rezistente la ampicilină,* este indicat *cloramfenicolul,* mai ales în meningită, în doză de 100 mg/kilocorp/24 de ore, timp de 10—14 zile, deoarece pătrunde bine în L.C.R. (50% din concentrația sanguină).

Se poate recurge și la asocieri de antibiotice, ca de ex.: *cloramfenicol + streptomicină* sau *cotrimoxazol + streptomicină*[21].

Din 1974, s-au făcut primele încercări de *vaccinare anti-H. influenzae* cu un vaccin constituit din antigen polizaridic capsular de *H. influenzae* (tip. *b*). Vaccinul se aplică la copii mici, începînd de la vîrsta de 18 luni cu o eficacitate preventivă de 90% (în Finlanda)[14]. În S.U.A., se practică din 1985, la copii între 2—5 ani, dar protecția nu este totală. Nu se știe încă motivul insuccesele (poate factori genetici)[6]. Este nevoie de un vaccin mai imunogenic.

Chimioprofilaxie. În unele țări, cu mare morbiditate de infecții cu *H. influenzae* (S.U.A.), se folosește profilactic, în colectivități de copii, *rifampicina* (20 mg/kilocorp/zi), timp de 4 zile, cu eradicarea stării de purtător în 95% din cazuri[23]. Rifampicina nu se folosește la gravide.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLIBONE, E. și colab. — H. influenzae Meningitis. Dificulties in Diagnosis, *Lancet*, 1951, *I*, 610.
2. BURNS, M., MAY, J. — H. influenzae Precipitins in the Serum of Patients with Chronic Bronchial Disorders, *Lancet*, 1967, *I*, 354.
3. DAN, B. și colab. — Probleme actuale în diagnosticul și tratamentul meningitelor purulente la copii. *Viața med.*, 1957, *5*, 47.
4. DONALD, D., COKER, W. — The Role of H. influenzae in Respiratory Infections of Premature Infants, *J. Dis. Child.*, 1957, *94*, 272.
5. FARRAND, R. — Haemophilus influenzae type b Septicemia, *Brit. med. J.*, 1969, *1*, 150.
6. GRANOFF, D. M. și colab. — H. influenzae Type b Disease in Children Vaccinated with Type b Polisacharide Vaccine, *New Engl. J. Med*, 1986, *315*, 1 584.
7. HANSMAN, D. — H. influenzae, Type b, Resistent to Tetracycline, *Lancet*, 1975, *II*, 893.

Scanned with OKEN Scanner

36

INFECȚII CU PIOCIANIC

Infecțiile provocate de bacilul piocianic *(Pseudomonas aeruginosa)* se prezintă sub variate tablouri morbide, din care unele cu caracter superficial (infecții ale plăgilor, ale arsurilor), iar altele profunde (septicemii cu diverse localizări: meningită, endocardită etc.), cel mai adesea apărînd ca infecții intraspitalicești.

Piocianicul a fost izolat în 1882 de Gessard[8] denumirea fiind în legătură cu puroiul produs de piocianic, care colorează pansamentele în albastru-verzui. Mult timp considerat ca saprofit sau ca germen cu slabă patogenitate (infecțiile plăgilor și ale arsurilor, invadant secundar în stările agonice), piocianicul s-a dovedit ulterior agent al unor infecții severe (septicemii, meningite, infecții respiratorii etc.). Manicatide a publicat primul, în 1897, un caz de septicemie cu piocianic[15].

În ultimii 20 de ani, patologia provocată de bacilul piocianic s-a amplificat considerabil, odată cu aceea generată de alte bacterii gramnegative, din cauza utilizării tot mai frecvente a antibioticelor, care au condus la eliminarea germenilor sensibili și la selectarea celor rezistenți. La aceasta, s-au mai adăugat: creșterea riscurilor de contaminare în spitale, din cauza manoperelor frecvente de diagnostic și terapeutice, care se practică astăzi (cateterisme, endoscopii, intubație pentru anestezie etc.); menținerea în viață prin mijloace moderne, a unor organisme debilitate sau tarate (bătrîni, distrofici, cirotici, canceroși etc.), ori supuse la imunodepresive. În acest sens, piocianicul este un *germen oportunist.* Pentru bolnavii cu fibroză chistică (pe care îi infectează în peste 70% din cazuri), piocianicul a fost denumit „mesagerul morții"[32].

ETIOLOGIE

Pseudomonas aeruginosa este specia tip a genului *Pseudomonas,* familia *Pseudomonadaceae.* Din acest gen, fac parte 265 specii, dintre care numai cîteva prezintă interes medical: *Ps. aeruginosa, Ps. cepacia, P. putida, P. maltophilia, Ps. fluorescens, Ps. acidovorans* etc.[21]

Bacilul piocianic este un *bacil* fin, de 1—4 microni lungime, *gramnegativ,* aerob, nesporulat și mobil (are un cil polar).

Culturile se fac pe medii uzuale, degajînd un miros aromatic, ca al

Scanned with OKEN Scanner

florilor de tei. Este foarte eterogen, antigenic și metabolic.

Piocianicul elaborează 8 *pigmenți*, cu rol în respirația bacteriei, dintre care cei mai cunoscuți sînt: *piocianina*, pigment verde-albastru (specific pentru *Pseudomonas)* și *fluoresceina* (pioverdina), pigment galben, verde fluorescent, care colorează intens mediul în albastru-verzui. Sînt și tulpini (rare), care produc și alți pigmenți (roșu, brun-închis); circa 4% din tulpini nu produc pigmenți[23].

Un produs de metabolism, care se formează în culturile vechi, este *piocianaza*, cu acțiune antagonistă și litică asupra unor microorganisme patogene (bacil cărbunos, difteric, coci). Piocianaza a fost folosită local (pe cale generală fiind toxică), ca substanță antimicrobiană, în tratamentul unor afecțiuni, ca antraxul[6]. Fracțiunea activă este un pigment (alfa-oxifenazina), considerat ca un antibiotic care a precedat penicilina.

Patogenitate. Piocianicul are o poziție unică printre germenii patogeni pentru om, deoarece este capabil să atace variate specii: animale, insecte, precum și plante (efect fitotoxic)[14]. Patogenitatea piocianicului a fost atribuită mult timp unei endotoxine, reprezentată prin lipopolizaharidele din peretele celular al piocianicului. Cercetările din ultimii 10 ani au demonstrat că mult mai toxice sînt produsele extracelulare ale piocianicului, care cuprind, pe lîngă *pigmenți* și *factorul fitotoxic*, următoarele *toxine extracelulare:* enzime proteolitice, o fosfolipază, o enterotoxină, o exotoxină și acid hidrocianic[14]. Dintre acestea, cele mai importante patogenic sînt considerate *exotoxinele proteolitice*, responsabile de leucopenie, colaps circulator, acidoză, edem pulmonar, leziuni hemoragice și necroză hepatică și a tubilor renali. Aceste enzime proteolitice produc și leziunile hemoragice ale tegumentului, cunoscute de mult (din 1897) ca patognomonice pentru piocianic, prin leziunea denumită *ecthyma gangrenosum*[10]. De asemenea, aceleași enzime produc și distrugerea corneei în infecțiile cu piocianic ale ochiului. *Enterotoxina* este responsabilă de o enterită necrotică. Exotoxina piocianicului este de 20 000 ori mai toxică decît endotoxina și este responsabilă de efectul letal în injecțiile intravenoase la șoarece, cîine și maimuță. *Fosfolipaza* are o acțiune hemolitică, precum și o acțiune necrotică în localizarea pulmonară (pneumonie necrotică și hemoragică). Importanța *exotoxinelor letale* a fost dovedită, ca și efectul terapeutic util[14] al serurilor antitoxice, obținute prin imunizarea animalelor cu exotoxină.

Tulpinile de piocianic au fost *tipate* prin mai multe metode: cu bacteriofagi, cu piocine (bacteriocine produse de piocianic) și cu seruri-tip. Se cunosc mai multe *lizotipuri* și *serotipuri*, după diferite scheme, utile pentru cercetările epidemiologice[7, 20, 21].

Rezistență. Piocianicul este sensibil la căldură: moare în 10 minute la 60° și imediat la 100°. Fenolul (acid fenic) în sol. 2% îl omoară, iar alcoolul 80% are același efect în cîteva minute. Este rezistent la compușii cuaternari de amoniu (Bromocet, Cetavion), putînd supraviețui într-o soluție 10% cu acești compuși. Pentru dezinfecția instrumentelor și a aparatelor, formolul (vaporizarea cu vapori de formol) s-a dovedit cel mai eficient[30].

Comportarea față de antibiotice. Piocianicul este unul din germenii rezistenți la majoritatea antibioticelor (tabelul LXXIII). Se consideră, de altfel, că nici nu există încă un antibiotic ideal pentru piocianic. Pe de altă parte, piocianicul dezvoltă rezistență la antibiotice cu o rapidita-

TABELUL LXXIII

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a bacilului piocianic

Grad	Substanța antimicrobiană	Observații
Sensibil	*Peniciline de semisinteză:*	
	Carbenicilina	A crescut procentul de tulpini rezistente
	Ticarcilina	
	Azlocilina	
	Piperacilina	
	Cefalosporine (de generația a III-a):	
	Cefsulodina	Antibiotice de elecție
	Ceftazidima	
	Cefoperazona	
	Aminoglicozide:	
	Gentamicina	Procentul de tulpini rezistente în creștere
	Tobramicina	
	Amikacina	
	Dibekacina	
	Netilmicina	
	Polimixine:	
	Colistina	Se păstrează un grad de sensibilitate constantă
	Chinolone (fluorochinolone):	
	Ofloxacina	Antipseudomonadice puternice (de 50—100 ori mai active decît carbenicilina)
	Ciprofloxacina	
	Pefloxacina	
Rezistent (sau rar sensibile în procente reduse)	Kanamicina Streptomicina Tetraciclina Penicilina Cloramfenicol Sulfamide Eritromicina Nitrofurani	

te uimitoare: în 4—5 zile în cursul antibioticoterapiei. Efectuarea antibiogramei este indispensabilă în tratamentul infecțiilor cu piocianic.

Antibiotice active pe piocianic:

a) *Peniciline de semisinteză:*

— *Carbenicilina* (în ultimii ani, a crescut mult procentul tulpinilor devenite rezistente, peste 60%).

— *Ticarcilina* (de 2—4 ori mai activă decît carbenicilina)

— *Azlocilina*

— *Piperacilina*

b) *Cefalosporine* (generația a III-a):

— *Cefsulodina*

— *Ceftazidima*

— *Cefoperazona*

c) *Aminoglicozide:*

— *Gentamicina* (15—30% tulpini sînt rezistente)

— *Tobramicina*

— *Sisomicina*

— *Amikacina, Dibekacina, Netilmicina*

— *Kanamicina* (56% tulpini rezistente).

Tulpinele rezistente la un aminoglicozid (gentamicină) pot fi sensibile la alt aminoglicozid.

Scanned with OKEN Scanner

d) *Polimixine:*
— *Colistina*
e) *Chinolone (fluorochinolone): ofloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina* (printre cele mai puternice pseudomonacide).

Asocieri de antibiotice active pe piocianic: *carbenicilină+amikacină; carbenicilină+gentamicină; ticarcilină+tobramicină.* Aceste asocieri au un efect sinergic, crescînd procentul tulpinilor sensibile la 83,8—91,8[22].

EPIDEMIOLOGIE

Bacilul piocianic este *ubicuitar,* putînd fi decelat în pămînt, în ape, în aer, pe obiecte contaminate din spital.

La om, trăiește ca saprofit pe piele și pe mucoase, putînd fi ușor izolat din tubul digestiv sau de pe piele. După unii, circa 15% din oameni (80% la cei tratați cu antibiotice în spitale) sînt purtători de piocianic (purtători fecali[36], urinari sau nazofaringieni). Colonizarea cu piocianic survine foarte des la pacienții din spitale; el a fost pus în evidență la 64,5% din probele luate din traheea a 152 traheostomizați[16], în alte cercetări la 8—10%.

Răspîndirea piocianicului *în spitale* se realizează prin contact direct sau indirect (instrumente, obiecte, pansamente etc.).

În spitale, pot fi contaminate adesea cu piocianic: medicamentele[37] (soluții de penicilină, creme cu corticoizi etc.), borcanele de urină, urinarele, chiuvetele de spălat (23—40% din cele cercetate)[3], ploștile [18], scuipătorile (prin sputa bolnavilor)[39], unguentele cu care se ung unele instrumente etc.

În ultimii ani, *infecțiile intraspitalicești cu piocianic* au căpătat o extindere și o gravitate considerabilă. Ele formează 10—15% din infecțiile intraspitalicești[5, 16]. Astfel, s-au observat frecvent, în spitale, infecții cu piocianic ale arsurilor (70% din arsuri)[33], sau *infecții cu caracter epidemic* printre bolnavii cu arsuri, realizînd septicemii mortale cu piocianic, cu punct de plecare infecția arsurilor. S-au publicat epidemii de infecții cu piocianic în spitale și printre sugari sau imaturi[1, 28, 40] (în secțiile de sugari, plăgile ombilicale infectate cu piocianic pot servi ca noi surse de infecție). Într-o secție de nou-născuți, 21 din 34 de copii externați au contractat infecții cu piocianic, cu 3 decese[28].

Apariția epidemiilor cu piocianic în spitale presupune grave deficiențe de igienă, prin abateri de la tehnica aseptică și de la antisepsie. După operații pe ochi, s-au semnalat infecții postoperatorii (din 15 bolnavi operați și infectați, 5 și-au pierdut ochiul prin panoftalmie)[2], ca și după operații pe căile respiratorii[34], pe căile urinare[26] sau la bolnavii din unitățile de terapie intensivă[35]. După puncții lombare septice, pentru rahianestezie, s-au publicat meningite cu piocianic (iatrogene), survenite în serie în aceeași zi[12].

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogenie. Infecțiile cu piocianic au un caracter predominant *local,* afectînd: plăgile, escarele, arsurile, urechea medie. Pentru ca piocianicul să producă *infecții generale* septicemice, este nevoie să survină o scădere pronunțată a rezistenței organismului (sugari, imaturi, distrofici sau atrepsici, persoane debilitate prin boli cronice, bătrîni etc.), pacienți tratați cu imunosupresive, pacienți cu arsuri. La aceștia, septicemia poate evolua letal.

Infecția cu piocianic este favorizată, deseori, de *manevre diagnostice și terapeutice* laborioase sau repetate

Scanned with OKEN Scanner

(cateterisme uretrovezicale, puncții lombare laborioase, intubații în scop anestezic etc.). Există și *factori favorizanți,* care țin de germeni (probabil virulența variată).

În infecția septicemică cu piocianic, moartea se produce din cauza multiplelor localizări metastatice în diferite organe, ca și a efectelor toxice ale enzimelor produse de germen (hemolizină, lecitinază, elastază, lipază)[14, 41].

Organismul uman, deși formează *anticorpi* (opsonine, aglutinine) se imunizează slab și dificil față de piocianic, vindecarea bolnavilor cu infecții generale obținîndu-se lent și dificil. Infecțiile cu piocianic se asociază des cu leucopenie.

Anatomie patologică. În septicemiile cu piocianic, se constată multiple *focare necrotice* și *hemoragii* în diverse organe (ficat, rinichi, splină, creier), iar în plămîni *pneumonii* cu un tablou histopatologic caracteristic, avînd ca leziune de bază vasculita cu rupturi vasculare, hemoragii și necroze[41]. Pe tegument, se observă elemente pustuloase, hemoragice și necrotice, din care se poate izola piocianicul.

În cazurile letale publicate, s-au mai citat: endocardite, perforații de colon prin leziuni necrotice etc.

TABLOU CLINIC

Piocianicul realizează tablouri clinice variate de la cele mai ușoare (infecții cutanate), pînă la cele mai severe (septicemii).

Infecții tegumentare. *Plăgile* (inclusiv plaga ombilicală la nou-născuți), *escarele* (bătrîni, bolnavi cu leziuni medulare), și mai ales *arsurile* sînt cel mai mult expuse infecțiilor cu piocianic, în condiții defectuoase de asepsie și antisepsie. Prezența piocianicului se semnalează prin culoarea albăstruie-verzuie a pansamentelor. Leziunile cutanate au un caracter necrotic, realizîndu-se tabloul de *ecthyma gangrenosum,* semnalat încă din 1897[10]. În arsuri, infecția poate duce la septicemii, cu evoluție frecvent letală (rezistența scăzută a bolnavilor cu arsuri întinse, cu stări de anemie, hipoproteinemie și dezechilibru hidroelectrolitic).

Infecții osteoarticulare *(osteomielită, artrită).* Apar, de obicei, în cursul septicemiilor.

Infecții otorinolaringologice. Piocianicul apare ca un agent tot mai frecvent în *otite* și *sinuzite,* în dauna streptococilor și a pneumococilor (altădată mai frecvent întîlniți).

Infecții oculare. Uneori, sînt foarte grave *(panoftalmie),* mai ales postoperatorii.

Infecții bronhopulmonare. Piocianicul poate provoca *pneumonii* grave cu stare toxică și mortalitate mare[41]. La apariția acestora, contribuie adesea aparatele de aerosoli (inhalații făcute astmaticilor sau bronșiticilor cronici), trusele de intubație pentru anestezie (contaminate cu piocianic) și traheostomia.

Infecții intestinale. Acestea apar mai ales la *sugari* și la *copilul mic* (enterocolite acute, adesea cu aspect dizenteriform, uneori leziuni necrotice de colon, urmate de perforații, peritonită și moarte).

Infecții urinare *(nefrite supurative, infarcte septice, pielonefrite, pielite).* Survin astăzi cu o frecvență tot mai mare (pe 1 172 de infecții urinare, Rhoads, în 1957, a găsit piocianicul pe al 3-lea loc, după colibacil și enterococ), grefate pe o litiază urinară, urina reziduală, în urma unor cateterisme repetate etc., fiind favorizate de folosirea abuzivă a antibioticelor, mai ales „profilactică".

Meningita cu piocianic. Survine mai ales la *sugar* și la *copilul mic,* în cursul unor septicemii, pornite de la infecții otice, respiratorii sau cuta-

Scanned with OKEN Scanner

nate. *La adulți*, s-au semnalat cazuri *după puncții rahidiene* septice[12]. Lichidul cefalorahidian este tulbure, purulent, cu flocoane, cu o fluorescență particulară (verde „fistic"), bogat în albumină, deseori îngroșat (tendință la cloazonări sau la astuparea găurilor de comunicare intraventriculare, cu piocefalie). Evoluția este gravă, cu o *letalitate* ridicată[11].

Septicemiile cu piocianic. Survin mai ales la *nou-născuți*, la *sugari distrofici* și la *adulți debilitați*. Se însoțesc de erupții pustuloase și hemoragice pe tegument, din care se izolează piocianicul. La nivelul organelor, se produc numeroase *infarcte* și *abcese*. Evoluția, foarte gravă, este *frecvent letală*[25] (80% mortale). Tot astfel, *endocarditele* cu piocianic au în majoritate o evoluție letală[19].

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face bacteriologic, dar poate fi suspectat și clinic (fluorescența verzuie a puroiului). În izolările din spută, se va avea în vedere diferențierea între simpla contaminare (incidentală), starea de purtător și piocianicul ca agent cauzal al unei stări de boală (examene repetate, serotipaj, confruntare cu clinica etc.)[29].

Infecțiile cu piocianic au un *prognostic rezervat* (piocianicul este rezistent la multiple antibiotice: unele tulpini au virulența crescută; organismul nu se imunizează sau se imunizează lent și slab). Dintre toți bacilii gramnegativi, piocianicul este cel mai amenințător *quo ad vitam*[9].

TRATAMENT

Medicația antimicrobiană. Se administrează în funcție de sensibilitatea piocianicului la antibiotice, cunoscută sau precizată prin *antibiogramă* (indispensabilă în alegerea și conducerea tratamentului antimicrobian). Se aleg antibioticele cele mai active (în funcție și de disponibilitatea lor).

Dintre *cefalosporine*, cele mai eficace sînt *cefsulodina, ceftazidima* sau *cefoperazona*. Doza de ceftazidimă este de 1 g×3/zi, intravenos, la adult.

Dintre *penicilinele de semisinteză*, se poate recurge la *carbenicilină* (în infecțiile cu piocianic sensibil la acest antibiotic). Pentru infecții sistemice (septicemii) și pneumonii, sînt necesare doze mari (20 g/24 ore). În infecțiile urinare, din cauza concentrațiilor mari urinare, care se obțin cu *carbenicilină*, sînt suficiente doze de 4—6 g/24 ore.

Ticarcilina este preferabilă, fiind mai activă.

Azlocilina poate fi utilizată cu succes, în cazurile cu piocianic sensibil.

Aminoglicozidele sînt active[42]: *gentamicina, tobramicina* sau *sisomicina* (în doză de 3—5 mg/kilocorp/24 ore) sau *amikacină* (15 mg/kilocorp) sau *netilmicina* (mai puțin nefrotoxică).

În meningite, aminoglicozidul se introduce pe cale *intrarahidiană*, ținînd seamă că nu pătrund în L.C.R., după administrarea sistemică.

Asocierea *aminoglicozid + carbenicilină* este sinergică și crește eficacitatea terapeutică (dovedit *in vitro* și prin determinarea puterii bactericide a serului). Tot astfel: *ticarcilina + aminoglicozid*[22] și, mai ales asocierea *ciprofloxacină + azlocilină* (Johnson M., 1987).

Colistina este un alt antibiotic util, fiind mai puțin toxic și cu o bună difuziune în țesuturi și în L.C.R. Se administrează intramuscular în doză de 50 000 U/kilocorp/zi, repartizată în injecții la 6—8 ore. În infecții grave, o parte din doza zilnică se poate administra intravenos (perfuzie lentă).

Scanned with OKEN Scanner

Polimixina B, antibiotic înrudit cu colistina, poate fi, de asemenea, activă, dar este mai toxică pe cale generală (intramuscular).

Dintre *chinolone,* se recurge la cele de generația a III-a, și anume *ciprofloxacina* (500 mg×2/24 ore) sau *pefloxacina* (400 mg×2/zi) *pe cale orală.* În infecții severe (septicemii, pneumonii, meningite), se administrează *pe cale intravenoasă ciprofloxacina* (200 mg×2/24 ore)[38]. Pătrunderea bună în L.C.R. permite indicații în meningite, care s-au tratat cu succes prin asocierea *ciprofloxacină + tobramicină*[24].

Aplicări locale de polimixină sau de *gentamicină* au dat rezultate bune în arsuri, în prevenirea și tratamentul infecțiilor cu piocianic. Se mai folosește cu succes *polimixina* în unguente oftalmice și în soluții pentru aplicări locale în otite supurate. Antibioticele active (gentamicină, carbenicilină, colimicină) au fost administrate și prin *aerosoli* sau prin *instilații bronșice* în supurațiile bronhopulmonare. *Polimixina* poate fi administrată pe cale digestivă (nu se resoarbe!) în tratamentul enterocolitelor cu piocianic (în administrările locale, polimixina nu mai produce efecte toxice).

Alte medicații. Deseori, mai ales la pacienții cu deficite imunitare sau leucopenii, sau în formele grave de infecții sistemice, numai antibioticoterapia singură nu este suficientă pentru vindecarea bolnavului. În astfel ce cazuri, se folosesc, cu rezultate bune: *transfuzii de sînge proaspăt, transfuzii de granulocite* și *seroterapia specifică,* cu seruri antitoxice față de piocianic (imunoglobuline hiperimune)[27,31]. Imunizarea cu un *vaccin multivalent* (penta- sau heptavalent) a dat rezultate bune în infecțiile cronice și în arsurile infectate cu piocianic[11]. În unele cazuri, se recurge la un *vaccin monovalent* (autovaccin preparat cu piocianicul izolat de la bolnav), administrat în doze foarte mici la început (prudență, față de reacții mari)[21].

PROFILAXIE

Aplicarea strictă a asepsiei și a antisepsiei în tratamentul plăgilor, al arsurilor și în orice manoperă medicală (cateterisme, explorări endoscopice etc.) sînt măsuri necesare pentru prevenirea infecției cu piocianic. Nu se va abuza de manevre cu instrumente (explorări etc.) și se vor folosi de fiecare dată instrumente riguros sterilizate, prin formolizare (cea mai activă) sau prin autoclavare. Antibiotice în aplicări cutanate sau locale (instilații) pentru prevenirea infecției cu piocianic sînt indicate în practică.

Profilaxia specifică, cu *vaccinuri multivalente,* s-a dezvoltat în ultimii 20 de ani, în mod promițător, fiind folosită mai ales în secțiile cu bolnavi arși. În țara noastră, se folosește, cu bune rezultate, un *vaccin piocianic polivalent,* preparat cu 11 serotipuri *O* diferite (după schema Meitert-Meitert) și bine tolerat de bolnavi. În imunizarea profilactică, suprainfectarea cu piocianic a bolnavilor cu arsuri scade notabil, în comparație cu a celor neimunizați[11]. Imunizarea activă nu se aplică la copil. O serie de probleme nu sînt încă rezolvate în vaccinarea împotriva piocianicului: durata scurtă a răspunsului imun, lipsa producerii de anticorpi secretați și reacțiile adverse frecvente ale vaccinului.

BIBLIOGRAFIE

1. ASAY, L. D., KOCH, R. — Pseudomonas Infections in Children, *New Engl. J. Med.*, 1960, *262*, 1062.
2. AYLIFFE, G. și colab. — Postoperative Infections with Ps. aeruginosa in a Eye Hospital, *Lancet*, 1966, *I*, 1 113.

Scanned with OKEN Scanner

37

INFECȚII CU PROTEUS

Rolul germenilor din genul *Proteus* în patologia umană a fost mult timp supus unor controverse și insuficient cunoscut. Numai în ultimele decenii, odată cu noile aspecte apărute în patologia infecțioasă și după introducerea antibioticelor, rolul patogenic al germenilor din genul *Proteus* a devenit mai bine cunoscut în etiologia bacteriemiilor și a septicemiilor, a otitelor, a infecțiilor urinare și a șocului infecțios (endotoxinic)[1].

ETIOLOGIE

Bacteriile din genul *Proteus** (familia *Enterobacteriaceae*) sînt *bacili gramnegativi*, de 1—5 microni lungime, dar uneori prezentîndu-se și în filamente de 10—30 microni. Nu au capsulă și nu fac spori. Cu excepția formei *O*, toate speciile genului au *cili* peritrihi, posedînd o vie *mobilitate*. Sînt aerobi și facultativ anaerobi. *Culturile* se fac pe medii uzuale (bulion, agar). Pe mediul solid (agar 2%), tulpinile de *Proteus* (forma *H*) au proprietatea de a invada întreaga suprafață a mediului, din cauza mobilității bacililor: fenomenul de invazie sau de „cățărare", care se produce chiar dacă a fost însămînțat numai mediul de condensare, sau chiar dacă s-a însămînțat o floră variată (materii fecale).

După structura antigenică, speciile de *Proteus* cuprind 49 antigene *O* și 19 antigene *H*. Genul *Proteus* este astfel împărțit în 49 grupe *O* cu 110 serotipuri (tipurile 1, 2 și 3 sînt cele mai frecvente).

După caracterele biochimice, tulpinile de *Proteus* au fost împărțite (din 1981)[10] în 3 specii: *P. vulgaris*, *P. mirabilis* și *P. penneri* (tabelul LXXIV).

Fenomenul liniei de demarcație (Dienes, 1946) permite deosebirile tulpinilor de *Proteus* între ele, indiferent de grupurile biochimice și serologice de care aparțin. Fenomenul constă dintr-o linie de demarcație netă între culturile a două tulpini diferite, însămînțate pe o placă de geloză în două puncte opuse și are aplicații epidemiologice[14].

* Genul *Proteus* (delimitat în 1974, cu 5 specii) a fost împărțit, în 1979, în 3 genuri: *Proteus* (cu 3 specii patogene pentru om), *Providenca* și *Morganella*. În genul *Morganella* a intrat fostul *Proteus morganii*, denumit acum *Morganella morganii*.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL LXXIV

Caracterele biochimice distinctive ale speciilor de Proteus

	Maltoză	*Indol*	*Ornitin-decarboxilază*	*SH_2*
P. vulgaris	+	+	—	+
P. mirabilis	—	—	+	+
P. penneri	+	—	—	+

Reacțiile de aglutinare a tulpinilor OX_{19}, OX_2 și OXK cu serul bolnavilor de diverse rickettsioze se datoresc unor fracțiuni antigenice comune între tulpinile X și rickettsii.

Comportarea față de antibiotice a tulpinilor de *Proteus* este variată[1, 7, 8] (tabelul LXXV). Caracteristicile principale sînt: rezistența lor la multe antibiotice[4] (peniciline, tot grupul eritromicinei etc.), numărul redus de antibiotice la care sînt sensibile (aminoglicozide, cotrimoxazol), variație în sensibilitatea diverselor tulpini la același antibiotic și dezvoltarea rapidă a rezistenței față de antibiotice. De aici, decurg importante dificultăți terapeutice și necesitatea efectuării antibiogramei pentru fiecare tulpină în parte.

EPIDEMIOLOGIE

Speciile de Proteus sînt foarte răspîndite în natură și îndeosebi unde există materii organice în descompunere: gunoaie, bălegar, apă de canal, carne alterată etc. În aceste locuri, se întîlnesc în cantități enorme (miliarde de indivizi pe gramul de materie). Germenii din genul *Proteus* se întîlnesc în intestinul multor persoane normale (în 75% din cazuri), la aceeași persoană putîndu-se găsi mai multe tulpini diferite; astfel, s-au izolat tulpini de *Proteus* la 30% din pacienții dintr-un spital ($^1/_4$ aveau în același timp mai multe tulpini diferite)[13]. În spitale, s-au mai izolat din diverse produse nefecale tulpini

TABELUL LXXV

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a germenilor din grupul Proteus (date orientative)*

Grad	*Substanța antimicrobiană*
Sensibili, frecvent (75—95% din tulpini)	*Cotrimoxazol* (85—95%) *Gentamicină* (80—95% din tulpini) *Tobramicina* *Amikacina* *Netilmicina* *Carbenicilină* (70—85%) *Ticarcilina* *Cefalosporine* de generația a III-a *Cloramfenicol* (75%) *Piperacilina* *Tienamicine* *Acid nalidixic* (70—85%) *Ciprofloxacină* *Ofloxacină* (100%)
Moderat sensibili (40—60% din tulpini)	Cefalotină (55%) Streptomicină (60%) Ampicilină (45%) Nitrofurantoină (50—75%) Sulfamide (50%)
Rezistenți sau *foarte rar sensibili*	Colistină (5—15%) Tetraciclină (25—30%) Eritromicină Penicilină (0%) Polimixină (0%) Spiramicină Cicloserină Rifampicină

* După Adler[1], Gayer și Elena Mermezan.

Scanned with OKEN Scanner

identice cu acelea obținute din materiile fecale ale aceloraşi pacienți (autoinfecție probabilă). Determinarea serotipurilor prin fagi specifici permite identificarea căilor de circulație în spitale a unor anumite tipuri de *Proteus*[11]. În același scop, se face diferențierea cu bacteriocine (proticine), sau cu fenomenul Dienes[14].

În spitale, germenii din genul *Proteus* contaminează frecvent plăgile chirurgicale și arsurile; în secțiile de nou-născuți, ei constituie un pericol potențial pentru aceștia, putînd determina infecții locale, meningite, septicemii etc., poarta de intrare fiind plaga ombilicală. Sursa acestor infecții intraspitalicești o constituie mîinile contaminate ale personalului[3].

Contaminarea alimentelor, mai ales carnea (vită, porc, pește, pasăre), se face cu pămînt și excrete umane conținînd acești germeni. Alimentele incriminate în producerea de toxiinfecții alimentare sînt, în general, alimente stocate și îndelung conservate în condiții murdare.

PATOGENIE

Rolul etiopatogenic al speciilor de *Proteus* apare astăzi foarte important în *infecțiile de spital*[1, 3, 4]. Deși au slabă capacitate invazivă, totuși bacteriemiile și septicemiile cu *Proteus* se observă mai des în ultimul timp. Invazia sîngelui se produce în special la *persoane cu rezistență scăzută* (sugari distrofici, cirotici etc.) Ca și alte enterobacteriacee, speciile de *Proteus* posedă *endotoxine* active, care pot realiza șocul infecțios[2, 9]. Studiul experimental pe animale al acestor endotoxine a fost făcut de Ciucă și Mesrobeanu[11].

Realizarea de toxiinfecții alimentare depinde de masivitatea contaminării alimentelor, de patogenitatea tulpinii respective și de receptivitatea organismului.

TABLOU CLINIC

Rolul speciilor de *Proteus* în etiologia unor tulburări acute gastrointestinale este dificil de apreciat, dat fiind prezența lor în intestinul persoanelor sănătoase și ubicuitatea lor în natură.

În *enterocolitele acute infantile*, se izolează germeni din genul *Proteus*, cu o frecvență variată (între 5,5% și 46%[6]; unii[12] au găsit 80—100% cu mortalitate de 16,1%), fără a se putea face însă totdeauna o legătură etiologică precisă cu acest tablou clinic.

În *toxiinfecții alimentare*, rolul etiologic al speciilor de *Proteus* este negat de unii și acceptat de alții. Gromașevski admite această etiologie, nu numai în lipsa altor germeni cu patogenitate cunoscută; Taylor consideră speciile de *Proteus* printre cauzele cele mai rare. Deoarece acești germeni produc modificări importante în carne, tulburările digestive rezultă atît din acțiunea endotoxinelor elaborate de ei, cît și din acțiunea produselor de descompunere a cărnii contaminate. Incubația este scurtă (2—3 ore), ceea ce pledează pentru o toxiinfecție alimentară de tip toxic.

Septicemia[1, 2] și *meningita cu Proteus* pot să apară la sugar, avînd o mortalitate ridicată.

Bacteriemiile se însoțesc de regulă de *șoc endotoxinic*, frecvent mortal și sînt provocate de *P. mirabilis* în 90% din cazuri.

Specii de *Proteus* mai pot produce *otită, mastoidită, pneumonie* severă[15], *endocardită, infecții ale plăgilor și ale escarelor*, participînd frecvent și în etiologia *infecțiilor intraspitalicești*[4].

Infecțiile tractului urinar (pielită, cistită, abcese periuretrale etc.) au în etiologie, cu o frecvență crescîndă (pe

Scanned with OKEN Scanner

al 5-lea loc, după colibacil, enterococ, piocianic, stafilococ, după Rhoads), specii de *Proteus*, fiind favorizate de factori locali (litiază renală, stenoze uretrale, tulburări de micțiune în caz de paraplegii prin mielite, examene urologice — cateterism, cistoscopii — etc.).

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnostic. *Izolarea* tulpinilor de *Proteus* este neapărat necesară nu numai pentru diagnostic, dar și pentru terapeutică; *antibiograma este obligatorie!* În infecțiile urinare și în alte infecții extradigestive, izolarea acestor germeni asigură diagnosticul. În enterocolite și în toxiinfecții alimentare, diagnosticul bacteriologic necesită cercetări mai complexe (compararea tulpinilor izolate cu acelea din alimente, examene serologice, folosirea de seruri-martor).

Prognostic. Dată fiind capacitatea rapidă de a cîștiga rezistența la antibioticele utilizate, infecțiile cu *Proteus*, mai ales cele urinare, trebuie considerate cu grijă. Un prognostic rezervat, *quo ad vitam*, îl au septicemiile și meningitele, mai ales în cadrul infecțiilor de spital, mortalitatea fiind de 40—70%.

TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Pe cît posibil, trebuie eliminat factorul infecțios din organism (tratament local, tratament de specialitate, căi urinare etc.).

Medicația antimicrobiană cuprinde, de obicei, asocieri de antibiotice: *cotrimoxazol, gentamicină, kanamicină, carbenicilină, cefalosporine* (gen. a III-a), *cloramfenicol*. În toate cazurile, este obligatorie *antibiograma*, după care se va orienta tratamentul. În toxiinfecțiile alimentare cu *Proteus* (cu evoluție scurtă), tratamentul antimicrobian nu este indicat.

Profilaxie: măsuri de *asepsie* și *antisepsie*, privind plăgile și escarele; *tratamentul cauzelor favorizante* în infecțiile urinare (litiază, prostatism etc.); *evitarea sondajelor urinare;* respectarea regulilor de *igienă* în conservarea, stocarea, transportul și manipularea alimentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. ADLER, J. și colab. — Proteus in Infections in a General Hospital, *Ann. intern. Med.*, 1971, *75*, 517.
2. BECKE, E. — Proteussepsis, *Schweitz. med. Wschr.*, 1962, *4*, 1708.
3. BURKE, J. și colab. — Proteus mirabilis Infections in a Hospital Nursery Traced to a Human Carriers, *New. Engl. J. Med.*, 1971, *284*, 115.
4. EDWARDS, L. D. și colab. — Outbreak of Nosocomial Infection with Pr. rettgeri Resistant to any Antimicrobials, *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1974, *61*, 41.
5. GAYER, J. — Die Therapie der Pyelonephritis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1977, *102*, 834.
6. JAKLOVSKY, A., KINDA, C. — (Observații în legătură cu efectul alimentației asupra evoluției infecțiilor enterale cu Proteus la sugari), *Pediatrya (Mosk.)*, 1960, *1*, 41.
7. LANY, B. — Serological Typing of Proteus Strains Sensitivity of Serotypes to Antibiotics, *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.*, 1957, *4*, 447.
8. MODDE, H. — In vitro Efficacy of Gentamycin Sulfate against K. pneumoniae and Proteus vulgaris, *Schweitz. med. Wschr.*, 1968, *98*, 1521.
9. McHENRY, M., MARTIN. W. — Bacteriaemic Shock due to Gramnegative Enteric Bacilli, *Proc. Mayo Clin.*, 1962, *37*, 162.
10. NEGUȚ, M. — Genul Proteus. În: Bacteriologie medicală (vol. 2), p. 330 (sub red. BÎLBÎIE, V., POZSGI N.), Ed. medicală, Buc., 1985.
11. POPOVICI, MARCELA, NESTORESCU, N. — Rolul germenilor din grupul Proteus în patologia umană, *Microbiologia (Buc.)*, 1966, *5*, 385.
12. PUSKAS, G. și colab. — Despre rolul bacilului Proteus morgani în etiologia enterocolitei sugarului, *Rev. med. (Tîrgu Mureș)*, 1956, *2*, 38.

Scanned with OKEN Scanner

38

INFECȚII CU SERRATIA MARCESCENS

Infecțiile cu *Serratia marcescens*, manifestate sub variate forme clinice (bacteriemie, septicemie, pneumonie, pielocistită etc.), survin de obicei pe organisme debilitate sau supuse anterior unei terapii antimicrobiene prelungite și, cel mai adesea, ca infecții intraspitalicești.

Serratia marcescens produce un pigment roșu, fapt remarcat de peste 2 milenii (în anul 332 î.e.n., la asediul orașului fenician Tir, s-a observat că pîinea soldaților căpătase o culoare roșie ca sîngele[8]). În 1823, Bizio dovedește că această culoare roșie este datorată pigmentului roșu, produs de coloniile unei bacterii, care se multiplică pe pîine, făină etc.

Serratia marcescens a încetat să mai fie considerată ca un saprofit „inocent", fiind recunoscută ca o *bacterie potențial patogenă*, cauzatoare de variate îmbolnăviri și *infecții intraspitalicești.*

ETIOPATOGENIE

Etiologie. *Serratia marcescens (Chromobacterium prodigiosus), bacil* scurt (1/0,5 microni), *gramnegativ* și mobil, face parte din familia *Enterobacteriaceae*. Din 1977, s-a individualizat genul *Serratia*, cu 7 specii. Dintre acestea, numai *S. marcescens, S. rubidaea* și *S. ficaria* sînt patogene pentru om. Se cunosc mai multe serotipuri și lizotipuri[17]. Posedă mai multe antigene: ciliar *(H)*, somatic *(O)*, antigen glucolipidic, care reprezintă endotoxina germenului și un antigen de suprafață (ultimul are efect inhibitor asupra creșterii tumorilor grefabile de șoarece)[6].

10% din tulpini produc un *pigment roșu*, denumit *prodigiozina*, care este bactericid pentru unii germeni (stafilococ) și fungicid. Majoritatea tulpinilor nu produc pigment (tulpini acromogene).

Culturile se fac pe geloză sau pe cartofi, formînd colonii rotunde, care devin roșii („roșu de coral"), cînd tulpina este cromogenă.

Serratia marcescens se întîlnește pe sol sau în apă și se multiplică pe variate alimente (făină, pîine, carne, legume, fructe etc.). Omul și diverse animale (bovine, broaște țestoase, viermele de mătase etc.) pot adăposti acest germen.

Puterea patogenă, mult timp ignorată, a fost pusă în evidență în 1894 de Du Bois

Scanned with OKEN Scanner

Saint Severin, care a descris un panariţiu cu „microbul roşu" la bucătarii care deschideau cutiile de sardele[18]. Ulterior, s-au comunicat numeroase observaţii clinice şi epidemiologice. Experimental, bacteria este patogenă pentru şoarece, şobolan, cobai şi iepure (virulenţa fiind slabă, dozele infectante trebuie să fie mari).

Sensibilitatea la antibiotice trebuie determinată pentru fiecare tulpină în parte, antibiograma fiind obligatorie. Majoritatea tulpinilor sînt sensibile la *aminoglicozide, cotrimoxazol, cefalosporine* de generaţia a III-a (90%), ca ceftazidima, ceftriaxona, la *tienamicine* (100%). Este moderat sensibilă, după unii, la *chinolone* de generaţia a III-a, de ex. la pefloxacină (30—40% din tulpini); după alţii este rezistentă la chinolone. Este rezistentă la mai multe antibiotice (tabelul LXXVI). Aprox. 60% din tulpini s-au arătat rezistente la 10 sau la mai multe antibiotice[22].

TABELUL LXXVI

Sensibilitatea tulpinilor de Serratia marcescens la antibiotice şi chimioterapice
(după mai mulţi autori)[2, 4, 22, 24]

Grad	*Substanţa antimicrobiană*
Sensibile	*Gentamicină* (95—100%) *Kanamicină* (89—100%) *Tobramicină* (95—100%) *Amikacină* (100%) *Acid nalidixic* (91%) *Cotrimoxazol* (95—100%) *Cloramfenicol* (60—93%)
Rar sensibile	Colistină (13%) *Demetiltetraciclină* (9%) Clortetraciclină (7%) Polimixină (2%)
Rezistente	Ampicilină Tetraciclină Penicilină Streptomicină Sulfizoxazol Cefalosporine Carbenicilină

Patogenie. Majoritatea tulpinilor de *S. marcescens* au o virulenţă slabă şi o putere invazivă redusă. Patogenitatea acestora creşte însă evident la *persoanele cu rezistenţă scăzută* (boli severe sau cronice, debilizante, arsuri, pancitopenii, iradieri, neoplasme, persoane tratate mult timp cu corticoizi sau cu antibiotice, anurici supuşi dializei peritoneale, urinari supuşi cateterismelor, bătrîni, prematuri). La sănătoşi, infecţiile cu *Serratia* se produc mult mai greu şi numai cu doze mari.

EPIDEMIOLOGIE

Răspîndirea largă în natură a acestei bacterii oferă riscuri frecvente de infecţie pentru om.

Serratia marcescens poate fi izolată din apă, de pe alimente, de pe diferite obiecte şi instrumente din spital (catetere, aparate de respiraţie artificială), din soluţii injectabile contaminate[4]. De la om, a fost izolată din căile respiratorii, plăgi, căile urinare, tubul digestiv. *Serratia* este mai ales „o bacterie de spital".

Transmiterea de la o persoană la alta se face prin contact direct şi foarte des, în *infecţiile intraspitaliceşti*, prin intermediul instrumentelor contaminate şi al mîinilor personalului. În ultimul timp, s-au comunicat *epidemii de spital* cu *S. marcescens* (49 de bolnavi infectaţi într-un spital cu 500 paturi[3]; infecţii urinare[10, 15] sau cazuri de infecţie complicînd dializa peritoneală[13]). În S.U.A., *Serratia* este responsabilă de 1,1% din infecţiile intraspitaliceşti[20]. Secţiile de terapie intensivă şi de nounăscuţi pot fi sediul unor epidemii cu *Serratia*[2, 20].

Scanned with OKEN Scanner

TABLOU CLINIC

La persoanele cu rezistență scăzută, *S. marcescens* poate determina variate îmbolnăviri, de obicei cu caracter intraspitalicesc.

Septicemia cu Serratia marcescens are o evoluție severă, cu mortalitate mare (9 morți într-o serie de 16 bolnavi[5]; mortalitatea 36% la alți 38 de bolnavi), datorată probabil și organismelor debilitate pe care aceste septicemii se dezvoltă[9, 11].

Serratia marcescens a mai fost izolată ca agent etiologic în: *endocardite*[23], *bacteriemii după extracții dentare*[12], *panariții*[14], *artrită*[1], *bronșite* și *pneumonii* (au simulat hemoptizia prin sputa roșie, datorată pigmentului bacterian)[7, 18, 16], *infecții urinare*[10, 15], *meningite, peritonite, otite, sinuzite, plăgi* și *arsuri* infectate.

DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC

Diagnostic. *Clinic,* pot fi suspectate infecțiile cu tulpini cromogene de *S. marcescens,* atunci cînd apare o culoare roșie a produselor patologice (spută, secreții, puroi), inexplicabilă prin alte cauze.

Diagnosticul se precizează bacteriologic prin *izolarea bacteriei* din produsele de la bolnav (culturi pe geloză-sînge uman 3% sau geloză cu dezoxicolat sau pe mediu SS)[20]. Pentru hemocultură, se însămînțează 5 ml sînge într-un mediu cu tioglicocolat și bulion cu glucoză și peptonă. Tulpinile acromogene pot fi ușor confundate cu *Klebsiella* sau cu *Enterobacter.* Tulpinile izolate pot fi tipate cu bacteriocine[20].

Prognostic. Septicemia are un *prognostic sever:* infecțiile localizate au prognostic mai bun. Prognosticul este rezervat în cazul tulpinilor rezistente la toate antibioticele.

TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Tratament. Alegerea antibioticului se face pe baza *antibiogramei* pentru tulpina izolată. Ținînd seama de sensibilitatea germenilor (tabelul LXXVI), soluția optimă este asocierea *cotrimoxazol* + un *aminoglicozid,* și anume: *gentamicină, tobramicină, amikacină.* Ca rezerve: *kanamicina, acidul nalidixic, cloramfenicolul.* Este inutil a se încerca celelalte antibiotice. Tratamentul antimicrobian se va completa cu o medicație tonifiantă și a bolii de bază, precum și o corectare a stării de denutriție.

Profilaxie. Infecția cu *Serratia marcescens* apărînd, de obicei, în mediul *intraspitalicesc,* se vor aplica măsurile care privesc profilaxia acestor infecții: depistarea și neutralizarea surselor de infecție (apa nesterilă, instrumente contaminate etc.), verificarea tehnicii aseptice și a antisepsiei și izolarea în camere individuale a celor cu receptivitate crescută la infecții (bolnavi cu arsuri, traheostomizați etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. ATLAS, E., BELDING, M. — S. marcescens Arthritis Requiring Amputation, *J. Amer. med. Ass.,* 1968, *204,* 167.
2. BAUMANN, W., EMMICH, P. — Sepsis und andere infektionen durch S. marcescens in Neugeborenen, *Dtsch. med. Wschr.,* 1974, *99,* 1755.
3. CABRERA, A. H. — An Outbreak of S. marcescens and its Control, *Arch. intern. Med.,* 1969, *123,* 650.
4. DASCHNER, F., SENSKA, CH. — Kontaminierte Infusionen als Ursache nosokomialer S. marcescens-Sepsis bei Kindern, *Dtsch. med. Wschr.,* 1975, *100,* 2324.
5. DOBSON, W. H. — Serratia marcescens Septicaemia, *Arch. intern. Med.,* 1968, *121,* 151.
6. ERMOLAEVA, Z. V., VASBERG, G. E. — (Efectul polizaharidelor bacteriene asupra creșterii tumorilor). *Antibiotiki,* 1965, *10,* 134.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. TOFAN NICOLAE
Tehnoredactor: TOMESCU MARILENA

Format: 16/70×100.
Coli tipar: 36,25.
Bun de tipar: 17. I. 1989.

Tiparul executat sub cda. 370/1988, la Întreprinderea Poligrafică „Crișana", Oradea, str. L. Sălăjan nr. 105.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner